



T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ÇOMÜ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK TANI MERKEZİ'NDE
DEĞERLENDİRİLEN İNFERTİLİTE OLGULARINA AİT SİTOGENETİK
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hazırlayan

BİO. DERYA ÖZDİL KAHVECİ

Tez Danışmanı

PROF. DR. FATMA SILAN

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

ÇANAKKALE - 2018



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ÇOMÜ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ GENETİK TANI MERKEZİ'NDE
DEĞERLENDİRİLEN İNFERTİLİTE OLGULARINA AİT SİTOGENETİK
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

HAZIRLAYAN
Bio. Derya Özdil KAHVECİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Fatma SILAN

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

ÇANAKKALE-2018

TEZ ONAY FORMU

Kurum Adı :Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Program Adı :Tıbbi Genetik ABD

Programın Seviyesi :Yüksek Lisans (X) Doktora ()

Anabilim Dalı :Tıbbi Genetik ABD

Tez Sahibi Adı ve Soyadı:Derya ÖZDİL KAHVECİ


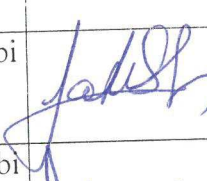
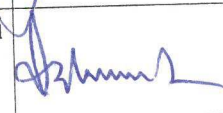
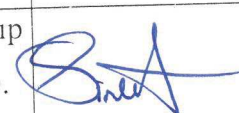
Tez Başlığı :ÇOMÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Tanı Merkezi'nde Değerlendirilen İnfertilite Olgularına Ait Sitogenetik Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Sınav Yeri :Tıbbi Genetik ABD

Sınav Tarihi :13/06/2018

Yukarıda tanıtımı yapılan tez, Tez Sınav Jürisi tarafından okunmuş, kapsam ve kalite yönünden başarılı bulunarak Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Sınav Jürisi

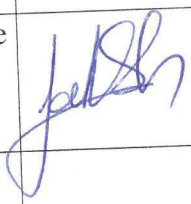
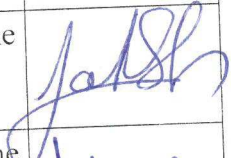


| Danışman (Unvan ve Adı) | Kurumu | İmza |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Prof. Dr. Fatma SILAN | ÇOMÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik ABD. |  |
| Sınav Jüri Üyeleri (Unvan ve Adları) | | |
| Prof. Dr. Fatma SILAN | ÇOMÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik ABD. |  |
| Prof. Dr. Öztürk ÖZDEMİR | ÇOMÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik ABD. |  |
| Dr. Öğr. Gör. Sinem ATİK YALÇINTEPE | Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik ABD. |  |

Tez sınav jürisi tarafından başarılı olarak kabul edilen Yüksek Lisans/Doktora Tezi Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

THESIS APPROVAL FORM

Institute Name :Çanakkalale Onsekiz Mart University Institute of Health Sciences
Programme Name :Medical Genetics
Programme Level :Master of Science (X) Doctor of Philosophy ()
Department :Medical Genetics Department
Student Name and Surname:Derya ÖZDİL KAHVECİ
Title of the Thesis :The Retrospective Evaluation of the Cytogenetic Results of Infertility Cases Evaluated at The Medical Genetic Diagnosis Center of ÇOMU Medical Faculty
Examination Place :Department of Medical Genetics
Examination Date :13/06/2018
We have investigated the present thesis in regard to content and quality and have approved as a Master of Science / Doctor of Philosophy Thesis.

Thesis Exam Jury

| Supervisor (Title and Name) | Institution | Signature |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Prof. Dr. Fatma SILAN | COMU Faculty of Medicine Department of Medical Genetics |  |
| Members of Examination Jury (Titles and Names) | | |
| Prof. Dr. Fatma SILAN | COMU Faculty of Medicine Department of Medical Genetics |  |
| Prof. Dr. Öztürk ÖZDEMİR | COMU Faculty of Medicine Department of Medical Genetics |  |
| Dr. Öğr. Gör. Sinem ATİK YALÇINTEPE | Trakya University Faculty of Medicine Department of Medical Genetics |  |

The above examination jury decision has been approved by Administrative Board of Health Science Institute, Canakkale Onsekiz Mart University, with decision dated and numbered

BEYAN FORMU

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi, Madde 8’de belirtilen ve ayrıntılı olarak tanımlanan etiğe aykırı eylemleri (intihal, sahtecilik, çarpıtma, tekrar yayım, dilimleme, haksız yazarlık ve diğer etik ihlali türleri) yapmadığımı onurumla beyan ederim.

Tarih: 13.06.2018

Tez Sahibi Adı ve Soyadı: Derya ÖZDİL KAHVECİ

İmza: 

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans sürecimde her konuda yardımcı olan, gerek verdiği derslerle, gerekse fikirleri ile eğitim hayatıma yön veren, bilgi ve tecrübesini hiçbir zaman esirgemeyen, tezimin hazırlanması dahil tüm aşamalarında büyük katkısı olan değerli danışman hocam Prof. Dr. FATMA SILAN'a, Laboratuvar ortamında çalışmamı sağlayan, bana tecrübe kazandıran, bilimsel her konuda bilgisini ve desteğini her zaman gösteren ve bana yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. ÖZTÜRK ÖZDEMİR'e, yüksek lisans eğitimimde ve tez sürecinde yardım ve destekleri olan Asistan Dr. Mine URFALI'ya, Asistan Dr. Onur YILDIZ'a, Asistan Dr. Barış PAKSOY'a ve Asistan Dr. Taner KARAKAYA'ya, yüksek lisans tezimde hasta seçiminde ve görüntülerin elde edilmesinde yardımcı olan Asistan Dr. Onur YILDIZ ve Asistan Dr. Barış Paksoy'a, laboratuvar ortamında çalışmamda yardımcı olan Uzman Biyolog Diđdem UYSAL'a, Uzman Kimyager Hülya HAS'a, Uzman Biyolog Gaye ACAR'a, Laboratuvar Teknikeri Şengül TÜRÜNZ'e ve Uzman Kimyager Duygu KANKAYA'ya, bütün eğitim ve öğretim hayatımda yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bana her daim güvenen, güç veren, sevgisini hissettiren ve bugünlere gelmemi sağlayan sevgili babam Kemal Yaşar ÖZDİL'e, sevgili annem Ayhan ÖZDİL'e ve sevgili ablam Ayla ÜNER'e, sevgili kardeşim Eda ÖZDİL'e, sevgili yeğenim Anıl ÜNER'e, beni her daim koşulsuz seven ve destekleyen, her zaman sevgisini hissettirip yanımda olan ve hayatıma güç veren biricik eşim Ramazan KAHVECİ, biricik oğullarım Deniz Ege Kahveci ve Baturalp Eren Kahveci'ye teşekkürlerimi sunuyorum.

Saygılarımla,
Derya ÖZDİL KAHVECİ

ÖZET

İnfertilite, çiftlerin bir yıl süre ile korunmaksızın haftada iki gün düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına rağmen gebeliğin oluşmamasıdır. Son zamanlarda, invitro fertilizasyon tekniklerinin gelişimine bağlı olarak infertilitenin genetik nedenleri üzerine araştırmalar artmıştır. Araştırmamızda Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Tanı Merkezi'nde Değerlendirilen İnfertilite Olgularına ait Sitogenetik Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesiyle primer ve sekonder infertilite olgularının etiyolojisinde hangi tip kromozom anomalilerinin ve polimorfizmlerin rol oynadığının, gerek tanı ve gerekse bu ailelere preimplantasyon genetik tanı seçeneğinin sunulmasındaki yerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında 2011-2017 yılları arasında infertilite nedeniyle başvuran, bilgilendirilmiş onamları bulunan toplam 469 hasta (234 çift ve 1 erkek hasta) değerlendirilmiştir. Aynı zamanda, 469 hastanın 10'unda iki anomali veya polimorfizm araştırıldığı için toplam 479 arşiv dosyası ve rapor incelenmiştir. Her hastanın, rutin olarak periferik kan lenfosit kültürleri ile elde edilen metafazlarına geleneksel tripsin-GTG bantlama yöntemi uygulanmıştır. İleri ve spesifik kromozom analizleri için bazı hastalarda sonuçlar FISH ve MikroArray-CGH teknikleri ile korele edilip rapor edilmiştir. Kromozom anomalisi tespit edilen hastaların eğer varsa diğer sitogenetik analiz sonuçlarına da bakılmıştır. Çalışma kapsamında; 2011 yılında 16 hastanın 2'sinde (%12.5), 2012 yılında 90 hastanın 8'inde (%8.9), 2013 yılında 81 hastanın 8'inde (%9.9), 2014 yılında 63 hastanın 16'sında (%25.4), 2015 yılında 92 hastanın 28'inde (%30.5), 2016 yılında 84 hastanın 45'inde (%53.6), 2017 yılında 53 hastanın 12'sinde (%22.7) kromozom anomalisi ve polimorfizm tespit edilmiştir. 479 olgu ile yaptığımız çalışmada olguların %14'ünde (67/479) 9qh+, %4.6'sında (22/479) diğer polimorfizmler (Yqh+ ve satellit artışları), %4'ünde (19/479) majör yapısal kromozomal anomali, %2.3'ünde (11/479) majör sayısal kromozomal anomali (delesyon, duplikasyon, translasyon, inversiyon) görülmüştür. Sonuç olarak, mevcut araştırma projemiz kapsamında yapılan değerlendirme sonucunda infertilite olan hastalarda sayısal kromozom anomalisinin az olduğu fakat önemli oranda yapısal kromozom anomalilerine sahip oldukları ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: İnfertilite, Sitogenetik, Kromozom Anomalileri

ABSTRACT

Infertility is the inability of the gestation to occur even though the couples have regular sexual intercourse for two days a week without being protected for one year. Recently, researches on genetic causes of infertility expanded due to development of in vitro fertilising techniques. In our study with the retrospectively evaluation of the cytogenetic results of infertility cases evaluated in the Medical Genetic Diagnosis Center of Çanakkale Onsekiz Mart University Medical Faculty, it was aimed to determine the importance of which type of chromosomal anomalies play a role in the etiology of primary and secondary infertility cases both in the diagnosis and on offer of the option of preimplantation genetic diagnosis in these families. Within the scope of the current project, total of 469 patients (234 couples and 1 male patient) with informed consent for diagnostic purposes due to infertility between 2011 and 2017 years were evaluated. At the same time, since two anomalies or polymorphisms were investigated in 10 of 469 patients, a total of 479 archive files and reports were investigated. Conventional trypsin-GTG banding was applied to the metaphases of each patient routinely obtained by peripheral blood lymphocyte cultures. Results in some patients have been reported to be correlated with FISH and MicroArray- CGH techniques for the advanced and specific chromosomal analysis. If available the results of other cytogenetic analyzes were also examined in the patients whom chromosomal anomaly was detected. It has been determined that there are various chromosomal anomalies and polymorphisms in 2 (12.5%) of 16 cases that evaluated for 2011, 8 (8.9%) of 90 cases that evaluated in 2012, 8 (9.9%) of 81 cases that evaluated in 2013, 16 (25.4%) of 63 cases that evaluated in 2014, 28 (30.5%) of 92 cases that evaluated in 2015, 45 (53.6%) of 84 cases that evaluated in 2016 and 12 (22.7%) of 53 cases that evaluated in 2017 in the presented project. In our study with 479 cases; 14% (67/479) 9qh +, 4.6% (22/479) other polymorphisms (Yqh + and satellite increments), 4% (19/479) major structural chromosomal anomalies, 2.3% (11/479) major numerical chromosomal anomalies (deletion, duplication, translation, inversion) have been observed. Consequently, our research showed that the patients with infertility have a few numerical chromosomal anomalies, but significant proportions of structural chromosomal anomalies.

Keywords: Infertility, cytogenetics, chromosome anomalies

KISALTMALAR VE SİMGELER

GTG: Giemsa Tripsin Giemsa

FISH: Floresan In Situ Hibridizasyonu

DNA: Deoksiribonükleik Asit

RNA: Ribonükleik Asit

aCGH (Array CGH): Karşılaştırmalı Genom Hibridizasyonu Mikroarray Tipi
(Comperative Genom Hybridization)

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

CCR: Kompleks Kromozom Anomalileri (Complex Chromosomal
Rearrangements)

HRB: Yüksek Çözünürlükte Bantlama (High Resolution Banding)

KCL: Potasyum Klorür

PBS: Fosfat Buffer Salin

DAPI: 4-6 Diamino-2-Phenylindole

SSC: Sodyum Salin Sitrat

SNP: Tek Nükleotit Polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism)

CNV (KSV): Kopya Sayı Varyantları (Copy Number Variation)

del: Delesyon

dup: Duplikasyon

trans: Translokasyon

µl: Mikrolitre

bp: base pair

Kb: Kilobaz

Mb: Megabaz

İÇİNDEKİLER

| | |
|--------------------------------------------------|------|
| TEZ ONAY FORMU | II |
| THESIS APPROVAL FORM..... | III |
| BEYAN FORMU..... | IV |
| TEŞEKKÜR | V |
| ÖZET..... | VI |
| ABSTRACT | VII |
| KISALTMALAR VE SİMGELER | VIII |
| İÇİNDEKİLER | IX |
| TABLolar LİSTESİ..... | XIV |
| ŞEKİLLER LİSTESİ..... | XVI |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 5 |
| 2.1. İnfertilite | 5 |
| 2.1.1. Tanım | 5 |
| 2.2. Fizyolojik İnfertilite | 5 |
| 2.2.1. Fizyolojik İnfertilitenin Nedenleri | 5 |
| 2.2.1.1. İnfantil İnfertilite..... | 5 |
| 2.2.1.2. Gebelik İnfertilitesi | 5 |
| 2.2.1.3. Laktasyon İnfertilitesi | 5 |
| 2.2.1.4. Postmenapozal İnfertilite | 5 |
| 2.2.1.5. Siklik İnfertilite | 5 |
| 2.2.1.6. Volunter İnfertilite | 5 |
| 2.2.1.7. Rölatif ve Sosyal İnfertilite | 6 |
| 2.3. Patolojik İnfertilite..... | 6 |
| 2.3.1. Patolojik İnfertilitenin Nedenleri | 6 |
| 2.3.1.1. Genel Nedenler..... | 6 |
| 2.3.1.2. Ekstragenital Nedenler | 7 |
| 2.3.1.3. Genital Nedenler | 7 |
| 2.4. Primer İnfertilite | 9 |
| 2.5. Sekonder İnfertilite | 9 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.6. Açıklanamayan İnfertilite (İdiyopatik İnfertilite)..... | 12 |
| 2.7. Kadın İnfertilitesi | 12 |
| 2.7.1. Kadındaki İnfertilite Nedenleri | 12 |
| 2.7.1.1. Hipergonadotropik Amenore | 12 |
| 2.7.1.2. Hipogonadotropik Amenore..... | 12 |
| 2.7.1.3. Hiperprolaktinemi | 13 |
| 2.7.1.4. Cushing Sendromu | 13 |
| 2.7.1.5. Tiroid Hastalıkları | 13 |
| 2.7.1.6. Adrenal Hastalıklar | 14 |
| 2.7.1.7. Obezite | 14 |
| 2.7.1.8. Anovulasyon ve Polikistik Over Sendromu (PKOS)..... | 14 |
| 2.7.1.9. Tubal Sorunlar..... | 15 |
| 2.7.1.10. Endometriyozis | 16 |
| 2.7.1.11. Uterus Anomalileri..... | 16 |
| 2.7.1.12. İmmünolojik Faktörler | 16 |
| 2.7.1.13. Beslenme, Anne Kilosu, Yaşı | 16 |
| 2.7.1.14. Toksik Ajanlar..... | 16 |
| 2.7.1.15. Psikolojik | 16 |
| 2.7.1.16. Genetik Faktörler | 16 |
| 2.8. Erkek İnfertilitesi | 17 |
| 2.8.1. Erkek İnfertilitesine Neden Olan Faktörler..... | 17 |
| 2.8.1.1. Hipogonadizm | 17 |
| 2.8.1.2. Post-Testiküler Defekt Nedenleri..... | 17 |
| 2.8.1.3. Testiküler Nedenler (Obstrüktif Olmayan) | 17 |
| 2.8.1.4. Post-testiküler Nedenler (Obstrüktif)..... | 18 |
| 2.8.1.5. Seminifer Tübüler Disfonksiyon..... | 19 |
| 2.9. Genetik Nedenler..... | 19 |
| 2.9.1. Kromozomal Bozukluklar..... | 20 |
| 2.9.1.1. Gen Bozuklukları | 21 |
| 2.9.1.2. Cinsiyet Kromozomları Bozuklukları..... | 21 |
| 2.9.1.3. Y Kromozomu Üzerinde Olanlar | 23 |
| 2.9.1.4. Tüm Hücrelerde Yer Alan Genler..... | 23 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.9.1.5. Testise Özgül Genler..... | 23 |
| 2.9.1.6. Tek Gen Bozukluğuna Bağlı Gelişen ve Spermin İşlevlerini Doğrudan Etkileyen Genetik Sendromlar | 25 |
| 2.9.1.7. Genetik Endokrinopatiler | 27 |
| 2.9.1.8. Otozomal Kromozom Anomaliler | 27 |
| 2.9.1.9. İnfertilite Olgularının veya İnfertilitenin Minör Bulgu Olarak Görüldüğü Diğer Sendromlar..... | 28 |
| 2.10. Kromozomların Morfolojik Yapısı..... | 28 |
| 2.10.1. Sentromer | 28 |
| 2.10.2. Telomer | 29 |
| 2.11. Kromozomların Moleküler Yapısı | 30 |
| 2.11.1. Ökromatin ve Heterokromatin Bölgeler..... | 31 |
| 2.12. Kromozom Anomalileri..... | 32 |
| 2.13. Kromozomal Polimorfizmler | 32 |
| 2.14. Kromozomların Sınıflandırılması..... | 33 |
| 2.14.1. Sentromer Yerlerine Göre | 33 |
| 2.14.2. Büyüklük ve Sentromer Konumlarına Göre | 34 |
| 2.15. Kromozom Anomalilerinin Sınıflandırılması..... | 34 |
| 2.15.1. Dengeli Kromozom Anomalileri..... | 34 |
| 2.15.2. Dengesiz Kromozom Anomalileri | 34 |
| 2.15.3. Yapısal Kromozom Anomalileri | 35 |
| 2.15.3.1. Translokasyon | 36 |
| 2.15.3.2. İnverson..... | 38 |
| 2.15.3.3. Delesyon..... | 39 |
| 2.15.3.4. Duplikasyon | 39 |
| 2.15.3.5. İzokromozom | 40 |
| 2.15.3.6. Ring Kromozom..... | 40 |
| 2.15.3.7. Disentrik Kromozom..... | 41 |
| 2.15.3.8. Marker Kromozom..... | 41 |
| 2.15.4. Sayısal Kromozom Anomalileri..... | 41 |
| 2.15.4.1. Anöploidi | 41 |
| 2.15.4.2. Poliploidi | 42 |

| | |
|-------------------------------------------------------------|------------|
| 2.16. Kompleks Kromozom Anomalileri..... | 42 |
| 2.17. Mozaizm | 43 |
| 2.18. Kromozom Analiz Yöntemleri..... | 44 |
| 2.18.1. Sitogenetik Yöntemler | 44 |
| 2.18.1.1. Metafaz Eldesi–Kısa Süreli Hücre Kültürleri | 44 |
| 2.18.1.2. Kromozom Bantlama Teknikleri | 44 |
| 2.18.1.3. G Bantlama..... | 44 |
| 2.18.1.4. Karyotip Analizi ve Standartları | 45 |
| 2.18.2. Moleküler Sitogenetik Yöntemler..... | 45 |
| 2.18.2.1. Flouresan In Situ Hibridizasyon (FISH) | 45 |
| 2.18.2.2. Prob Çeşitleri..... | 47 |
| 2.18.2.3. MikroArray | 48 |
| 2.19. Kromozom Anomali Sıklıkları..... | 50 |
| 2.20. İnfertil Çiftler | 50 |
| 3. GEREÇ YÖNTEM | 51 |
| 3.1. Olgu Seçimi | 51 |
| 3.2. Sitogenetik Analiz | 51 |
| 3.2.1. Kısa Süreli Hücre Kültürü..... | 51 |
| 3.2.1.1. Besiyerinin Hazırlanması | 52 |
| 3.2.1.2. Harvest İşlemi | 52 |
| 3.2.1.3. GTG- Giemsa Bantlama..... | 52 |
| 3.2.2. Flouresan In Situ Hibridizasyon (FISH) Analizi | 53 |
| 3.2.2.1. FISH Yöntemi Basamakları | 53 |
| 3.2.2.2. FISH Analizinin Görüntülenmesi ve Sayımı | 54 |
| 4. BULGULAR | 55 |
| 5. TARTIŞMA | 103 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 115 |
| 7. KAYNAKLAR | 117 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ..... | 136 |
| 9. EKLER..... | 138 |
| Ek 1: Spiralli Tez Kontrol Formu | 138 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------|
| Ek 2: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü | |
| Spiralli/Ciltli Tez Yazım Kontrol Listesi | 139 |
| Ek 3: Başvuru İncelemesi | 140 |



TABLULAR LİSTESİ

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1: Araştırma Kapsamındaki Vakaların Yıllara Göre, Kromozomal Anomali ve Polimorfizm Oranları | 55 |
| Tablo 2: Çalışma Kapsamında IVF Tekniği Kullanılan İnfertilite Hastalarına Ait IVF Sayısı ve Oranları | 57 |
| Tablo 3: Çalışma Kapsamında İnseminasyon Yapılan İnfertilite Hastalarına Ait İnseminasyon Sayısı ve Oranları..... | 58 |
| Tablo 4: Çalışma Kapsamında Spermiyogram Yapılan İnfertilite Hastalarına Ait Azopermi Sayısı ve Oranları | 58 |
| Tablo 5: Çalışma Kapsamında Kromozom Anomalisi ve Polimorfizmi Bulunan İnfertilite Hastalarına Ait Oligospermi Sayısı ve Oranları | 59 |
| Tablo 6: Çalışma Kapsamında Varikoseli Bulunan Erkek İnfertilite Hastalarına Ait Varikosel Sayısı ve Oranları | 59 |
| Tablo 7:Çalışma Kapsamında Regl Düzensizliği Bulunan Kadın İnfertilite Hastalarına Ait Regl Düzensizliği Sayı ve Oranları | 60 |
| Tablo 8: 2011 Yılında Sitogenetik Tanı Alan İnfertilite Olgularında Uygulanan Tanı Yöntemleri ve Karyotip Sonuçları | 61 |
| Tablo 9: 2012 Yılında Sitogenetik Tanı Alan İnfertilite Olgularında Uygulanan Tanı Yöntemleri ve Karyotip Sonuçları | 62 |
| Tablo 10: 2013 Yılında İnfertilite Olgularında Uygulanan Tanı Yöntemleri ve Karyotip Sonuçları | 63 |
| Tablo 11: 2014 Yılında İnfertilite Olgularında Uygulanan Tanı Yöntemleri ve Karyotip Sonuçları | 64 |
| Tablo 12: 2015 Yılında İnfertilite Olgularında Uygulanan Tanı Yöntemleri ve Karyotip Sonuçları | 67 |
| Tablo 13: 2016 Yılında İnfertilite Olgularında Uygulanan Tanı Yöntemleri ve Karyotip Sonuçları | 70 |
| Tablo 14: 2017 Yılında İnfertilite Olgularında Uygulanan Tanı Yöntemleri ve Karyotip Sonuçları | 73 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 15: Çalışma Kapsamında Sitogenetik Tanı Alan İnfertil Hastaların Kromozom Anomali ve Polimorfizm Analiz Sonuçlarına Ait Tür Dağılımının Yıllara Göre Sayısal Değerleri | 75 |
| Tablo 16: Araştırmaya Dahil Edilen İnfertilite Hastalarına Ait (Kadın-Erkek) Kromozom Anomali ve Polimorfizm Sayılarının Yıllara Göre Dağılımları | 79 |



ŞEKİLLER LİSTESİ

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1: Araştırma Kapsamındaki İnfertil Hastalarda Görülen, Sitogenetik Anomali, Polimorfizm ve Normal Karyotipin Yıllara Göre, Hasta Sayısıyla Karşılaştırılmasını Gösteren Daire Grafiği | 56 |
| Şekil 2: Araştırma Kapsamındaki İnfertil Hastalarda Görülen, Sitogenetik Anomali, Polimorfizm ve Normal Karyotipin Yıllara Göre, Hasta Sayısıyla Karşılaştırılmasını Gösteren Sütun Grafiği | 57 |
| Şekil 3: Çalışma Kapsamında Sitogenetik Tanı Alan İnfertilite Hastalarının Kromozom Anomali ve Polimorfizm Türlerini Gösteren Grafik | 76 |
| Şekil 4: XX Kromozom Dizilimine Sahip Bir Vakanın Karyotip Görüntüsü | 81 |
| Şekil 5: XY Kromozom Dizilimine Sahip Vakanın Karyotip Görüntüsü..... | 82 |
| Şekil 6: 46,XX,9qh+ Polimorfizmine Sahip Olan Hastanın Karyotip Görüntüsü | 83 |
| Şekil 7: 9 Numaralı Kromozomun İdeogram Görüntüsü..... | 83 |
| Şekil 8: 46,XX,9qh+ Bölgesinde Artış Olan Bir Olguya Ait FISH Görüntüsü | 84 |
| Şekil 9: 46,XX,9qh+ Polimorfizmine Sahip Olan Hastanın Metafaz Görüntüsü | 84 |
| Şekil 10: 46,XX,t(4;5)(qter;q13.2) Kromozom Anomalisi Bulunan Hastaya Ait Karyotip Görüntüsü..... | 85 |
| Şekil 11: 46,XX,t(4;5)(qter;q13.2) Kromozom Anomalisine Sahip Olgunun MikroArray-CGH Görüntüsü .11a. Hastanın 4 Numaralı Kromozomuna Ait MikroArray-CGH Görüntüsü. 11b. Hastanın 5 Numaralı Kromozomuna Ait Olan MikroArray-CGH Görüntüsü..... | 85 |
| Şekil 12: 46,XY,inv(9)(p11;q13) Kromozom Anomali Görüntüsü. 12 a. 46,XY,inv(9)(p11;q13) Kromozom Anomalisi Bulunan Hastaya Ait Kromozom 9'un Görüntüsü.12 b. Kromozom 9 'un p Kolu 11 Nolu Bölgesi ile q Kolu 13 Nolu Bölgelerini Gösteren İdeogram Görüntüsü | 86 |
| Şekil 13: 46,XY,inv(9)(p11;q13) Kromozom Anomalisi Bulunan Hastaya Ait Metafaz Görüntüsü..... | 87 |
| Şekil 14: 46,XX,inv(15)(p11.2;q13) Kromozom Anomalisi Bulunan Hastaya Ait Metafaz Görüntüsü..... | 88 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 15: 46,XX,inv(15)(p11.2;q13) Kromozom Anomalisi Bulunan Hastanın FISH Analiz Görüntüsü | 89 |
| Şekil 16: 46,XY,Yq+ Polimorfizmine Sahip Olgunun Karyotip Görüntüsü | 89 |
| Şekil 17: 46,XY,Yq+ Polimorfizmi Bulunan Hastanın Metafaz Görüntüsü | 90 |
| Şekil 18: 46,XY,dup(22)(q13.3) Kromozom Anomalisi Bulunan Hastaya Uygulanan FISH Analiz Görüntüsü | 90 |
| Şekil 19: 46,XY,dup(22)(q13.3) Kromozom Anomalisi Bulunan Hastanın Metafaz Görüntüsü | 91 |
| Şekil 20: 46,XY,dup(22)(q13.2) Kromozom Anomalisine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü | 91 |
| Şekil 21: 46,XY,dup(22)(q13.32-13.3) Kromozom Anomalisine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü | 92 |
| Şekil 22: 46,XY,dup(22)(q13.32-13.3) Kromozom Anomalisine Sahip Olgunun FISH Görüntüsü | 92 |
| Şekil 23: 46,XY,inv(22)(p 13.33;q 13.22) Kromozom Anomalisine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü | 93 |
| Şekil 24: 46,XY,inv(22)(p 13.33;q 13.22) Kromozom Anomalisine Sahip Olgunun FISH Görüntüsü | 93 |
| Şekil 25: 46,XY,21 ps+ Polimorfizmine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü | 94 |
| Şekil 26: 46,XY,21 ps+ Polimorfizmine Sahip Olgunun FISH Görüntüsü | 94 |
| Şekil 27: 46,XY, 15 ps+ Polimorfizmine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü | 95 |
| Şekil 28: 46,XY, 15 ps+ Polimorfizmine Sahip Olgunun FISH Görüntüsü | 95 |
| Şekil 29: 46,XY, 9qh+,9qh+ Polimorfizmine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü ... | 96 |
| Şekil 30: 46,XX, 17 p+ Polimorfizmine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü | 96 |
| Şekil 31: 46,XX, 17 p+ Polimorfizmine Sahip Olgunun FISH Görüntüsü | 97 |
| Şekil 32: 46,XY,inv(13) Polimorfizmine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü | 97 |
| Şekil 33: 46,XY,inv(13) Polimorfizmine Sahip Olgunun FISH Görüntüsü | 98 |
| Şekil 34: 46,XX, 22 ps+ Polimorfizmine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü | 98 |
| Şekil 35: 47,XXX Kromozom Anomalisine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü | 99 |
| Şekil 36: 46,XX,inv(x)(p11.1;q12) Kromozom Anomalisine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü | 99 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Şekil 37: 46,XXY (Klinefelter Sendromu) Kromozom Anomalisine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü..... | 100 |
| Şekil 38: 46,X,idi(Y)(pter-q12::q12-pter) Kromozom Anomalisine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü..... | 100 |
| Şekil 39: 46,XY, 14 ps+ Polimorfizmine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü..... | 101 |
| Şekil 40: 46,XY, 22 p+ Polimorfizmine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü | 101 |
| Şekil 41: 46,XY,del(Y)(q12) Kromozom Anomalisi Bulunan Hastanın Metafaz Görüntüsü..... | 102 |
| Şekil 42: Y Kromozom İdeogram Görüntüsü | 102 |



1. GİRİŞ

İnfertilite, klinik olarak fizyolojik, patolojik ve genetik faktörleri içeren kompleks etyoloji ile birlikte oldukça heterojen bir patolojidir. İnfertilitenin en önemli etiyolojik nedenleri arasında tuboperitoneal patolojiler, ovulasyon bozuklukları ve erkek infertilitesi yer almaktadır. Uterin patolojiler nadir olmakla birlikte idiopatik infertiliteye (açıklanamayan) daha sık rastlanmaktadır. Kadına bağlı infertilite nedenlerinin; %30-40 ovuluar disfonksiyon, %30-40 tuba peritoneal faktör, %10-15 nedeni açıklanamayan infertilite, %10-15'i ise birden çok faktörün bir arada olduğu bildirilmiştir. Üreme çağındaki çiftlerin %10-15'inde infertiliteye rastlanır. İnfertil çiftlerin yarıya yakın kısmında kadın faktörü sorumlu iken (%40-55), erkek faktörü ise ; %25-40 oranında gözlenir. Kalan kısımda ise eşit oranda her iki cinsin katılımı ve açıklanamayan infertilite görülmektedir. Sterilite evli çiftlerin yalnızca %1'lik kısmında görülürken infertilite çok daha sık (yaklaşık %15) olarak görülmektedir. Çalışmaların çoğunluğunda döllenme özellikle ejakulasyon sonrasında başladığı için temelde kadın faktörünün sıklığı gösterilmiştir. Genç kadınlarda ovulasyon bozuklukları daha sık gözlenirken, tuba-peritoneal patolojiler ise eşit sıklıkta gözlenmektedir (Mosher ve ark., 1991, Günalp ve ark., 1996, Miller ve ark., 1999, Barbieri ve ark., 2004) .

Yaşlılarda açıklanamayan infertilite daha sık gözlenir ve genel olarak erkek faktörü sorumludur. Erkek infertilitesinin yaklaşık yarısında (%40) genetik faktörlerin sık görüldüğü açıklanamayan infertilite durumu mevcuttur (De Kretser 1997, Ian 2005). İdiyopatik oligozoospermik ve azoospermik olgularda sayısal ve yapısal kromozomal düzensizliklere sık rastlanmaktadır (Chandley 1998, Sigman ve Jarow, 2002). Çalışmalarda oligozoospermik ve azoospermik olgularda kromozomal düzensizlik oranı %2.1-10.3 arasında değişmektedir (Koulischer ve ark., 1974, Vann Asschem ve ark., 1996). Yenidoğan 94465 erkek çocukta yapılan sitogenetik analiz sonucunda kromozomal düzensizlik oranı % 0.38 (%0.14 gonozomal, %0.25 otozomal) olarak bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise oligozoospermik olgularda kromozomal düzensizlik oranı % 6 verilirken, azoospermik olgularda bu oran % 19.6 olarak bildirilmiştir (Chandley 1979). İnfertilite araştırmaları sırasında etiyolojide bir

neden bulunamayan çiftlere nedeni açıklanamayan infertilite tanısı konulmaktadır. İdiyopatik infertilite insidansı toplumda 1/10 ila 1/3 arasında değişen oranlarda

görülmektedir (Randall ve ark., 1991). Semen incelemesi ve uterus kavitesi normal olduğunda, iki taraflı tubal açıklık mevcut ve ovulasyon varlığında infertilite görülürse açıklanamayan infertilite tanısı konulur. Fertilizasyon/implantasyon bozuklukları ile sperm ve oosit fonksiyon anormallikleri açıklanamayan infertilite nedenleri arasında yer alırlar. Tedavi edilmemiş olan açıklanamayan infertil çiftlerde siklus başına gebelik oranları %2-4 kadardır. Normal fertil çiftlerde siklus başına gebelik oranı %20-25'dir (Navot ve ark., 1986). İnfertilite olgularının yaklaşık olarak %50'sinin genetik defekte bağlı olarak oluştuğu tahmin edilmektedir. Her ne kadar hayvan çalışmalarında infertilitenin tek ya da çoklu genetik defekt nedeniyle oluştuğu gösterilse de, erkek ya da kadın infertilite olgularının büyük çoğunluğunda genetik nedenler halen açıklanamamıştır. İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri bir toplumdan diğerine göre farklılık gösterir. Çiftlerin %30-40'ında erkek, %40-50'sinde ise kadın infertilitesi mevcuttur. %10-15 çift ise günümüzdeki mevcut standart tanısız testler ile izah edilemeyen infertiliteye sahiptir (Michelle Zorrilla ve Alexander Yatsenko, 2013). İnfertilite etyolojisinde genetik faktörlerin temelini oluşturan kromozomal anomaliler önemli yer tutar. Tüm genetik defektler; kromozom aberasyonları, DNA kopya sayısı varyantları (mikrodelesyonlar ve duplikasyonlar), tek gen bozuklukları, kompleks durumlar ve epigenetik bozukluklar olarak kategorilere ayrılabilir.

Sitogenetik incelemelerde tripsin-GTG bantlama tekniği rutin olarak kullanılmaktadır. FISH tekniğinde ise daha küçük kromozom anomalilerinin (<5 mb) belirlenmesinde faydalıdır. Klasik sitogenetiğin yetersiz kaldığı durumlarda diğer yöntemlerden biri olan FISH tekniği uygulanmaktadır. FISH tekniği, klasik bantlama ile saptanamayan 5 mb'dan küçük kromozom anomalilerinin saptanmasında kullanılan bir tekniktir (Levsky ve ark., 2003). İleri ve spesifik kromozom analizleri için FISH, QF-PCR ve MikroArray-CGH teknikleri de kullanılmaktadır. Bu çalışmada 2011-2017 yılları arasında tanı amaçlı ÇOMÜ Tıbbi Genetik birimine başvuran infertil çiftlere ait sitogenetik sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Her hastanın, rutin olarak periferik kan lenfosit kültürleri ile elde

edilen metafazlarına geleneksel tripsin-GTG bantlama yöntemi uygulanmıştır. İleri ve spesifik kromozom analizleri için bazı hastalarda sonuçlar FISH ve MikroArray-

CGH teknikleri ile korele edilip rapor edilmiştir. FISH tekniği ile kromozomlardaki duplikasyon ve delesyonlar ile telomerik bölgedeki kararlılık tespit edilebilir.

Araştırmamız 2011-2017 yılları arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Araştırma Hastanesine başvuran 234 infertilite çifti olmak üzere 468 ve ekstradan 1 erkek hasta dahil edildiği ve aynı zamanda 10 hastada iki tane anomali veya polimorfizm araştırıldığı için toplam 479 vakaya ait sitogenetik sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesini kapsamaktadır. Kromozom analizi sonucunda anomali ve polimorfizm tespit edilenlerle, normal olan olgu sayıları belirlenmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Anomalisi ve polimorfizmi olan olguların diğer sitogenetik incelemeleri de yapılmıştır. Çalışmamızda infertilite çiftlerinde en yüksek oranda saptanan kromozom anomalisinin kromozom 9 uzun kol polimorfizmi (9qh+) olduğu anlaşılmıştır. Bu durumun değerlendirilen toplam 479 olgunun 67'sinde (%14) olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca 2016 yılında kromozom 13 (inv13) ve kromozom 9'da görülen inversiyonlar (inv9) olarak görülen polimorfizmlerdeki artış dikkat çekmektedir.

Çalışmada yapılan değerlendirme sonuçlarına göre 2011 yılında 16 hastanın 1'inde kromozom anomalisi, 1'inde ise polimorfizm, 2012 yılında 90 hastanın 4'ünde kromozom anomalisi, 4'ünde ise polimorfizm, 2013 yılında 81 hastanın 5'inde kromozom anomalisi, 3'ünde polimorfizm, 2014 yılında 63 hastanın 4 'ünde kromozom anomalisi, 12'sinde polimorfizm , 2015 yılında 92 hastanın 10'unda kromozom anomalisi, 18'inde polimorfizm, 2016 yılında 84 hastanın 5'inde kromozom anomalisi, 40'ında polimorfizm ve 2017 yılında 53 hastanın 1'inde kromozom anomalisi, 11'inde ise polimorfizm tespit edilmiştir. Saptanan kromozom anomali tiplerinin yıllara göre dağılımları ise; 2011 yılında 1 hastada resiprokal translokasyon(3 ve 4 nolu kromozomlar arası), 1 hastada Yq+ , 2012 yılında 1 hastada 9qh+, 1 hastada inversiyon 9, 1 hastada Yq+, 3 hastada 47, XXY, 1 hastada 21 ps+, 1 hastada 14 ps+ satellit artışı, 2013 yılında 1 hastada inversiyon 15, 2 hastada inversiyon 9, 3 hastada 47,XXY, 1hastada 21 ps+, 1 hastada 22 p+ satellit artışı, 2014 yılında 9 hastada 9qh+, 1 hastada inversiyon 15, 2 hastada inversiyon 9,

1 hastada inv x, 1 hastada der(22), 1 hastada 14 ps+ satellit artışı, 1 hastada 47,XXY (Klinefelter Sendromu) saptanmış, 2015 yılında 16 hastada 9qh+, 1 hastada inversiyon 15, 1 hastada inv x, 2 hastada resiprokal translokasyon (4, 5 ve 15, 17 nolu kromozomlar arası), 3 hastada 47,XXY(Klinefelter Sendromu), 1 hastada 47,XXX(Trizomi X), 1 hastada duplikasyon 22, 1 hastada 17 p+ satellit artışı, 1 hastada 45,X/46,XX, 1 hastada 16 nolu kromozomda delesyon saptanmış, 2016 yılında 32 hastada 9qh+, 2 hastada inversiyon 22, 1 hastada inversiyon 9, 2 hastada 15 ps+ satellit artışı, 1 hastada idic(Y)(isodisentrik y), 3 hastada duplikasyon 22, 1 hastada 21 ps+, 2 hastada 22 ps+ satellit artışı ve 2017 yılında ise; 9 hastada 9qh+, 1 hastada 45,XY,robt(14;21) 14 ve 21 nolu kromozomlar arasında robertsonian translokasyon, 1 hastada inversiyon 15, 1 hastada 21 ps+ satellit artışı, saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar 7 farklı yıl açısından (2011-2017) karşılaştırıldığında özellikle 2014 yılında olguların daha fazla oranda (%6.3) kromozom anomalisine, 2016 yılında ise, (%47.7) oranında polimorfizme sahip oldukları rapor edilmiştir.

Bu sonuçlara göre; 2011 senesinden itibaren anomalili ve polimorfizimli hastalarda artış gözlenmiştir. Yıllara göre kromozom anomali oranları; %6.2, %4.4, %6.1, %6.3, %1, %5.9, %1.8, yine yıllara göre polimorfizm oranları ise; %6.3, %4.5, %3.8, %19.1, %29.5, %47.7, %20.9 şeklinde sıralanmıştır. Bu artışları, laboratuvar alt yapı ve tanı olanaklarının gelişmesi, tanıda birden fazla tekniğin birlikte kullanılması ve korelasyonlarının yapılması ile açıklamak mümkündür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfertilite

2.1.1. Tanım

İnfertilite haftada iki gün korunmadan gerçekleşen bir yıl süreli düzenli cinsel ilişki sonucunda gebeliğin oluşmamasıdır (Wright KP ve Johnson JV., 2008).

2.2. Fizyolojik İnfertilite

Fizyolojik infertilite çocuklarda üreme fonksiyonunun olmamasına bağlıyken, menapozdan sonra yumurtalıkların fonksiyon kaybına bağlıdır. Gebelik süresince görülen infertilite doğal fizyolojik infertilitedir. Postpartum emzirme döneminde bir süre ovulasyon oluşmadığından bu süreçte de fizyolojik infertilite gözlenir (Ashley Montagu 1946).

2.2.1. Fizyolojik İnfertilitenin Nedenleri

2.2.1.1. İnfantil İnfertilite

Çocuklarda (12-15 yaş) üreme fonksiyonunun olmamasından dolayı kaynaklanır (Ashley Montagu1946).

2.2.1.2. Gebelik İnfertilitesi

Gebelerde görülen infertilite bu dönemde tekrar gebe kalınmamasından kaynaklanan infertilitedir (Hatherley 1985).

2.2.1.3. Laktasyon İnfertilitesi

Emzirme döneminde bazı kadınlarda bir süre gebelik oluşmayabilir (Hatherley1985).

2.2.1.4. Postmenapozal İnfertilite

Menapoz sonrası overian fonksiyonların tükenmesi nedeni ile görülen infertilitedir (Speroff ve ark.,1996).

2.2.1.5. Siklik İnfertilite

Ovulasyon 28-30 günlük normal siklusun ortalarında gözlenmektedir. Bu siklusun 10-17.inci günleri dışında fizyolojik olarak infertilite gözlenir (Speroff ve ark.,1996).

2.2.1.6. Volunter İnfertilite

Gönüllü olarak çocuk sahibi olmama isteğidir.

2.2.1.7. Rölatif ve Sosyal İnfertilite

Evli çiftlerin maruz kaldıkları hastalık, askerlik v.b. dış etkenlere bağlı olarak oluşan infertiliteye rölatif ve sosyal infertilite denir (Şirin 1998, Terzioğlu ve ark., 2001, Şirin 2002).

2.3. Patolojik İnfertilite

Çocuk sahibi olma isteği içerisindeki çiftlerin 1 yıl süreyle gebelik elde edememeleri durumunda patolojik infertiliteden söz edilir. Erkek ve kadınlara ait birçok kompleks etyolojik neden patolojik infertiliteye yol açabilir.

2.3.1. Patolojik İnfertilitenin Nedenleri

2.3.1.1. Genel Nedenler

İnfertiliteyi etkileyen faktörler arasında bilgisizlik, obezite, protein ve vitamin eksikliği, demir eksikliği anemisi yer almaktadır. Bununla birlikte sedanter yaşam, stres, aşırı alkol, kahve ve sigara alımı, ilaç ve madde bağımlılığı, radyasyon ve ağır metal zehirlenmeleri de fertilitiyi olumsuz etkilemektedir (Homan ve ark., 2007, Olooto 2012, Demirci ve ark., 2014, Demir ve ark., 2015). Sigara içerdiği zararlı kimyasallar nedeniyle reproduktivite üzerine olumsuz etki gösterir ve aynı zamanda infertil kadınlarda IVF başarısını düşürmektedir. IVF ile elde gebeliklerin yaklaşık üçte birinde sigara kullanımına bağlı abortus görülmektedir (Homan ve ark., 2007, Olooto 2012). Obezite menstrüasyon düzenini bozar ve kronik olarak ovulasyon üzerine olumsuz etki göstererek infertiliteye neden olur. Düzenli egzersiz obez kadınlarda over fonksiyonunu iyileştirerek gebelik ihtimalini artırır (Cardozo ve ark., 2012, Demir ve ark., 2015). Olooto'nun 2012 yılında yapmış olduğu çalışmada obez olan kadınların %5-10'unda anovulasyon sonucu infertilite olduğu bildirilmiştir (Olooto 2012). Ramos ve ark. 2008 yılında 220 infertil kadın ve 220 fertil kadında infertiliteye ilişkin risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapmış olduğu vaka-kontrol çalışmasında beden kitle indeksi ve yoğun stres artışının infertiliteyle arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir (Ramos ve ark., 2010). Erkeklerde sperm bozukluklarına, alkol ve madde kullanımının etkisi vardır. Alkol kullanımının benzer şekilde kadınlarda da menstrüal düzensizliklere ve ovulasyon bozukluklarına yol açtığı bilinmektedir. Yoğun stres kadında menstrüal düzensizliklere ve anovuluar sıklulara neden olmaktadır (Chen ve ark., 2004).

2.3.1.2. Ekstragenital Nedenler

a) Hipofizer: Artmış ya da azalmış hipofiz fonksiyonu sekonder over yetmezliğine sebep olabilir. Hipopituitarizm; kanamaya bağlı dolaşım kollapsı ve hipofiz nekrozu (Sheehan Sendromu), granülomlar, kistler, tümörler, galaktore, amenore sendromları, açlık ve anemi sonucu olabilirler.

b) Tiroid: Hipotiroidi anovulasyona neden olabilir. Bunun sonucunda hipotiroidisi olan hastalarda infertilite görülebilir. Hipertiroidi ise ancak şiddetli olursa infertiliteye yol açabilir. Kadınlarda hipotiroidi varlığında anovulatuvar siklusların yanı sıra prematüre ve ölü doğum riskinde artmaktadır (Olooto 2012, Unuane ve ark., 2011). Abdul ve Seema 200 infertil kadında yapmış oldukları çalışmada %24 oranında hipotiroidi tespit etmiştir. Hipotiroidi tedavisini takiben kadınların 6 haftadan itibaren 1 yıla kadar süre içinde %77'sinde gebelik sağladığını bildirmişlerdir (Abdul ve ark., 2015). Tanaka ve ark. hipertiroidisi olan kadınlarda menstrüel bozuklukların sık görüldüğünü ve özellikle over fonksiyonlarının olumsuz etkilenmesine bağlı oligomenore oranında belirgin bir artış olduğunu bildirmişlerdir (Tanaka ve ark., 1981). Hipertiroidi prevalansı infertil kadınlarda %5-8 arasında değişmektedir (Joshi ve ark., 1993). Kadında folikül gelişmemesi ya da gelişmesinde bozukluk olması sonucunda anovulasyon gözlenir. Anovulasyonun etyolojisinde obeziteden ağır egzersize ve metabolik bozukluklara kadar birçok faktör rol oynayabilir. Anovulasyon sebebi saptanamayan olgular yumurtlamanın uyarılmasına iyi sonuç verir (Givens ve ark., 1986, Şahmay 1995).

c) Adrenal: Adrenokortikal hiperfonksiyon (Cushing Hastalığı) ovulasyonu zayıflatır. Adrenal yetersizlik (Addison Hastalığı), gonodal atrofiye neden olur.

2.3.1.3. Genital Nedenler

Kadına ait genital nedenler, organlara göre nedenler;

a) Vulva ve Vajene Ait Nedenler: Anatomik bozukluklar ve vajen pH'nın alkalileşmesidir.

b) Servikse Ait Nedenler: Servikal faktörler infertil olguların %5-10'undan sorumludur. Yapısal, enfeksiyöz ve mukusla ilgili rahim ağzı bozuklukları infertiliteye neden olabilir. Mukus pH'ındaki, yoğunluğundaki veya kalitesindeki anormallikler fertilitiyi olumsuz etkilemektedir (Roupa ve ark., 2009, Yumru ve ark., 2011). Mukusun fonksiyonu spermlerin taşınmasını kolaylaştırmaktır. Ovulatuvar

siklus sırasında östrojen ve progesteron hormonlarının etkisine bağılı olarak mukusun miktar ve niteliğı değişir. HPV gibi enfeksiyöz nedenler ile herhangi bir nedenle geçirilmiş cerrahi operasyonlar infertiliteye neden olabilir. HPV aynı zamanda infertilite tedavisini de olumsuz etkiler. Perino ve ark. İtalya'da 199 infertil kadın ile yaptığı çalışmada HPV enfeksiyonu olan kadınlarda IVF tedavisinde başarısızlık oranının %13-40 arasında olduğunu bildirmiştir (Perinove ark., 2011). Abdullgaffar ve ark. 7150 kadınla yapmış oldukları çalışmada pap smear testi sonucunda gözlenen squamöz intraepitelyal lezyonların infertil kadınlarda fertil kadınlara göre anlamlı olarak (%9.8) daha yüksek görüldüğünü bildirmiştir. Özellikle infertil kadınlarda servikal tarama ve takip yapılmasını önermişlerdir (AbdullGaffar ve ark., 2010).

c) Uterusa Ait Nedenler: Gelişimsel anomaliler, endometrial ve miyometrial tümörler, intrauterin polipler, travma, enfeksiyon, skar dokusu ve endometriozisdir.

d) Tuba Uterinalara Ait Nedenler: Tubal tıkanıklık, tubal hasar, tubaların kıvrımlı olması, tubanın fibrial kısmının yokluğu, bir tubanın yokluğu, tubal enfeksiyon, tubal yapışıklıktır. Tubaperitoneal faktörler infertilite etyolojisinde % 35-40 oranında gözlenir (Speroff ve ark., 2011). Pelvik inflamatuvar hastalıklar, endometriyozis, abdominopelvik operasyonlar, uterusu ait faktörlerin görülme sıklığı %2-5 arasındadır (Jelewicz ve Wallach, 1995). CYBE (cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar) kadınlarda pelvik inflamatuvar hastalık (PID) ve tubal obstrüksiyona neden olarak infertiliteye yol açmaktadır (Hoşcan ve Özgök, 2010).

e) Over Hipotalamus ve Hipofize Ait Nedenler: Ovulasyon düzensizlikleri, hipofiz-over arasındaki hormonal dengesizlik, over tümörleri, oral kontraseptifleri bıraktıktan sonra gelişen amenore, erken menopoz, radyasyon ve kemoterapidir. Endokrin organlar ile over etkileşiminin bozulması infertiliteye neden olabilir (Unuane ve ark., 2011). Diyabetes Mellitüs de over fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek fertilitiyi düşürmektedir (Olooto 2012). Kadına ait infertilite nedenleri arasında önemli yer tutan faktörlerden birisi, ovulatuvar ve luteal disfonksiyonlar olup, tüm infertilite sebepleri arasında %15-20 kadın infertilitesi sebepleri arasında %40 oranında gözlenmektedir (Speroff ve ark., 2011). Menstrüel siklusta yumurtlamayla sonuçlanan folikül gelişimi ve yumurtlama sonrasında gelişen luteal faz, birlikte ovulatuvar ve luteal faktörü oluşturur. Bu süreçte oluşabilecek

bozukluklar döllenenmiş ovumun implantasyonunu etkileyerek infertiliteye neden olabilir (Şahmay 1995).

Ovulatuvar faktörü oluşturan yumurtlama ve luteinizasyon ile ilgili gonadal seviyedeki muhtemel bozukluklardan olan luteal faz yetmezliği; yumurtlama olması fakat luteinizasyonun yetersiz olmasıdır. Yumurtlama sonrasında gelişen korpus luteum fonksiyonlarının yetersizliğini ifade eder. Korpus luteumun progesteron yapımının yetersizliği sonucunda ya da endometriyumun cevapsızlığında oluşur. Luteal faz yetmezliği %3-4 infertilite nedeni olabildiği gibi %35 oranında da tekrarlayan düşüklere yol açan önemli bir faktördür (Givens ve ark., 1986, Şahmay 1995).

f) Metabolik Hastalıklar ve Diğer Nedenler: Kronik hastalıklar (Diyabet, hipertansiyon, tiroidid vb.) cinsel yolla bulaşan hastalıklar, fazla ya da düşük kilo, sigara, alkol ve madde kullanımı, tekrarlayan düşüklere ve stresdir.

g) Psikik Nedenler: Psikik bozukluklara bağlı nedenlerdir.

2.4. Primer İnfertilite

Germ hücre gelişiminin durması ve sonunda hücre ölümüne neden olan germ hücre yapısını ve fizyolojisini etkiler. Primer kadın infertilitesi, prematür over yetmezliğini, polikistik over sendromunu (PKOS), endometriosis ve leiomyomu içerir. Primer erkek infertilitesi spermatogenezi harap eder ve abnormal sperm sayısı, morfolojisi ve hareketliliği olan abnormal semenle ilişkilidir. Kadınlarda primer infertilite sıklığı (%0.6-3.4), sekonder infertiliteye (%8.7-32.6) kıyasla oldukça düşüktür (Mascarenhas ve ark., 2013). Vahidi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada İran'da 19-49 yaş aralığında olan kadınlarda primer infertilite sıklığı %24.9 olarak bulunmuştur (Vahidi ve ark., 2009). Bushnik ve arkadaşları Kanada'da infertilite prevalansını belirlemek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma sonucunda infertilite sıklığı %11-15 olarak saptanmıştır (Bushnik ve ark., 2012). İnfertilite oranı Afrika ülkelerinde daha yüksek oranda (%30-50) saptanmıştır (Ramazanzadeh ve ark., 2009).

2.5. Sekonder İnfertilite

Sekonder infertilite gelişimsel, metabolik ve endokrin defektleri içeren sistemik ya da sendromik genetik defektler sonucunda ortaya çıkmaktadır. İnfertiliteye neden olan genetik faktörler ise şunlardır;

1) Gen Mutasyonları (örn. CFTR, GALT, FOXL2, AZF): Tek Gen Mutasyonları, KAL1 geni; (Kallmann sendromu, X linked resesiv (X'e bağlı resesif hastalıklar), idiopatik hipogonadotropik hipogonadizm), AHC geni; (Erkek adrenal hipoplazia konjenital (AHC), yenidoğan ve çocukluk çağında adrenal bozukluk), LEP ve LEPR genleri; (Leptin metabolizması ve pubertede önemli), GNRHR geni; (Gonadotropin releasing hormon reseptör geni), Homeobox genleri, EMX2 geni ;(HESX1 geni), FSH β geni, LH β /hCG β genleri, PROP1 geni; (hipofiz hormon eksikliğine bağlı, büyüme hormonu, TSH, prolaktin, FSH ve LH, kısa boy, hipotiroidizm ve puberte yokluğudur).

2) Kromozom Anomalileri

Azospermia'sı bulunan çalışma grubundaki ICSI (İntrastoplazmik sperm enjeksiyonu) çiftlerinde 87 kişinin 27'sinde %31.3 oranında; 23 hastada 47,XXY, 1 hastada (45,X/46,XY), 2 hastada mos47,XXY, 1 hasta da ise 46,X,r(Y) gibi kromozom anomali bulgularına rastlanmıştır. Ağır OAT'si (Oligoastenoterozoospermi, otozomal dengeli kromozomal anomali taşıyıcılığı) bulunan çalışma grubundaki ICSI çiftlerinde ise; 34 kişiden 5 kişide, %14.71 oranında ,1 hastada 47,XYY, 1 hastada 45,X/46,XY/47,XYY, 1 hastada 45,XY,robt(13q;14q), 1 hastada 46,XY,t(8;9)(p23.1;p13), ve 1 hastada ise 46,XY,MCCR kromozom anomali bulgularına rastlanmıştır (Basaran ve ark., 2004). 47,XXY yenidoğan erkek çocuklarda %0.1 oranında, azospermik erkeklerde ise % 11 oranında, Klinefelter sendromu ise %10'un üzerindedir (Jonathan ve ark., 2005). Oligozoospermik erkeklerde otozomal kromozom anomalileri daha sıktır. Bu anomalilerin ürünlerinde dengesiz kromozom anomali olasılığı çok yüksek olduğundan PGD (Preimplantasyon genetik teşhisi) ve PD önerilmelidir. Erkek faktör nedeniyle ICSI planlanan çiftlerde öncelikle erkekte kromozom analizi yapılmalıdır. Açıklanamayan infertilitede, en az 2 başarısız IVF/ICSI denemesinden sonra çiftin her ikisinde de kromozom analizi yapılmalıdır. Kadında saptanacak düşük oranlı 45,X mozaizmi klinik açıdan önemsizdir (Sonntag ve ark., 2001).

3) Konjenital Malformasyonlar: Puberte gecikmesi ve cinsiyet gelişme geriliğidir. Konjenital malformasyonlarda, dişide beklenen kromozom anomalileri; Turner sendromu ve variantları olan 45,X- %50 oranında, 45,X/46,XX- %15 oranında, 45,X/46,X,i(Xq)- %5 oranında veya 46,X,i(Xq)- %15 oranında,

45,X/46,X,r(X) veya 46,X,r(X), 46,X,del(Xp)'dir. Testiküler feminizasyon (Androjen duyarsızlığı sendromu), X'e bağlı tek gen; 46,X, Kleihauer Kuster Hauser sendromu; 46,XX yine dışıde puberte gecikmesi ve cinsiyet gelişme geriliğine bağlı oluşan kromozom anomalileridir. Puberte gecikmesi ve cinsiyet gelişme geriliği, erkekte ise; Klinefelter sendromu ve variantları olan 47,XXY, 46,XY/47,XXY, 48,XXXY, 48,XXYY, 49,XXXXY ve şüpheli genitalya'dır. Şüpheli genitalya'da kromozomal nedenlere bağlı olarak, mixed gonadal disgeneziler olan 45,X/46,XY veya Y derivatları vardır, yine şüpheli genitalyada tek gen defektleri içinde adrenogenital sendrom (konjenital adrenal hiperplazi, OR) ve Denys-Drash sendromu (OR) yer almaktadır.

4) Imprinting Sendromları

Erkek ya da kadın infertilitesinin görüldüğü genetik sendromlar fragile X sendromu, Kartagener sendromu, miyotonik distrofi, Noonan sendromu, Fanconi anemisi, orak hücreli anemi, β -talasemi ve benzerleridir. Diğer dikkate değer durumlar; cinsiyet gelişim bozuklukları (DAX1, CBX2, SRY, SOX9, RSPO1) (Sinclair ve ark., 1990, Wagner ve ark., 1994, Foster ve ark., 1994, Cameron ve ark., 1997, Parma ve ark., 2006, Matzuk ve ark., 2008) üreme disgenezi bozuklukları (AMH, AMHR2, ARX, DHH, NR5A1, WNT4, WT1) (Matzuk ve ark., 2008), hipogonadotropik hipogonadizm, Kallmann sendromu (KAL1, FGFR1, PROKR2, GNRH1, TAC3, LEP, NSMF, CHD7, DAX1, KISS1 (Semple ve ark., 2010), ambigius genitelya ve androjen duyarsızlığı (AR) (McPhaul ve ark., 1992), vas deferensin konjenital bilateral yokluğudur (CFTR) (Riordan ve ark., 1989, Costes ve ark., 1995).

Endokrin bozukluklar steroid sentez ve metabolizmasında bozulmayı içerir ve CYP17, CYP21 ve CYP21A2 mutasyonları nedeniyle oluşur (Matzuk ve ark., 2008, McLachlan ve ark., 2010, O'Flynn O'Brien ve ark., 2010). Aynı zamanda galaktozemi gibi çeşitli metabolik bozukluklar mitokondriyel enerji yollarındaki mutasyonlar (POLG1 ve mitokondriyel DNA genleri) toksik etkiye neden olur ve sekonder kadın ve erkek infertilitesine yol açar (Rovio ve ark., 2001, Preece ve ark., 2002).

2.6. Açıklanamayan İnfertilite (İdiyopatik İnfertilite)

İnfertil hastalarda yapılan incelemeler sonucunda etyolojik faktör saptanamayan hastalar, açıklanamayan infertilite olgularıdır (Çolgar ve Şentürk, 1995). Açıklanamayan infertilite oranı popülasyonda %10-30 arasında değişmektedir (Randall ve ark., 1991). Semen incelemesi ve uterus kavitesi normal olduğunda, iki taraflı tubal açıklık mevcut ve ovulasyon varlığında infertilite görülürse açıklanamayan infertilite tanısı konulur.

2.7. Kadın İnfertilitesi

Tanım olarak; kadınlarda korunmadan haftada iki gün düzenli bir şekilde bir yıl süreyle gerçekleşen cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmamasıdır.

2.7.1. Kadındaki İnfertilite Nedenleri

Kadına bağlı infertilite nedenleri; %30 - 40 ovulatuvar disfonksiyon, %30 - 40 tuba peritoneal faktör, %4 endometriyozis, %6 koital sorunlar, %3 servikal faktör, %28 nedeni açıklanamayan infertilite, %10-15'inde ise birden çok faktörün bir arada olduğu bildirilmiştir (Hull ve ark., 1985). Evli çiftlerin %15'inde infertilite varken, ancak %1-2'sinde sterilite saptanmıştır.

2.7.1.1. Hipergonadotropik Amenore

Nadir durumlarda, tümörler aşırı gonadotropin üretebilir. Bu durum genellikle akciğer kanseri ile ilişkilidir. Dirençli veya duyarsız over sendromunda, over folikül varlığı, normal büyüme ve gelişmeye rağmen, hastada yüksek gonadotropin seviyeleri ve amenore vardır (Talbert ve ark., 1984). Overler normal görünümlü primordial folikülleri içerir, ama gelişmekte olan folikül hücreleri lenfosit ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu ile çevrilidir. Galaktozemi, galaktoz-1-fosfat üridil transferaz eksikliğiyle gelişen nadir otozomal resesif bir hastalıktır. Galaktozemili hastalarda sorun öncelikle gonadaldır ve germ hücreleri üzerine galaktoz metabolitlerin doğrudan toksik etkisi görülebilir (Robinson ve ark., 1984). Artmış gonadotropin temelinde over yetmezliği tanısı almış 30 yaşın altındaki tüm hastalara karyotip tayini de yapılmalıdır.

2.7.1.2. Hipogonadotropik Amenore

Bazı infiltratif hastalıklar veya tümörler gibi nadir hipotalamik lezyonlar GnRH (Gonadotropin salgılatıcı hormon) salgılanmasını azaltıp amenoreye neden olabilir. Bunlar arasında kraniyofarengiom, santral sinir sistemi tümörleri, hodgkin hastalığı,

non-hodgkin lenfoma, histiositoz, tüberküloz, sifiliz, nörosarkoidoz, Wegener granüloatozisi gibi hastalıklar sayılabilir.

2.7.1.3. Hiperprolaktinemi

Prolaktin yüksekliği ile ilişkili amenore GnRH'nin pulsatil salgılanmasının inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Prolaktinomalar en sık görülen hipofiz tümörleridir. Hiperprolaktinemiye sıklıkla neden olurlar. Prolaktin seviyesini artıran diğer durumlar, gebelik ve emzirme sırasında görülen fizyolojik artış, stres veya ilaç kullanımı olabilir (Melmed ve ark., 2011). Hastalar en sık adet düzensizliği, galaktore ve infertilite şikayetleri ile başvurur. İnfertil hastaların siklusları bazen düzenli olabilir. Uygulanacak tedavinin amacı prolaktin seviyesini normale indirerek siklusları tekrar düzenleyip fertilitte elde edilir. İlaça cevap vermeyen hastalarda cerrahi veya radyoterapi de kullanılabilir.

2.7.1.4. Cushing Sendromu

Kronik anovulasyona nasıl sebep olduğu halen belirsiz olsa da, Cushing Sendromu olan hastalarda adet düzensizliği ve fertilitte problemleri sık görülmektedir (Iannaccone ve ark., 1959). Cushing Sendromu'nda değişik derecelerde artmış adrenal androjen miktarları söz konusudur ve hastalığa eşlik eden obezite ile birlikte periferde östrojene çevrilen androjenler, hipotalamo-hipofizer aksta negatif feedback yoluyla etki ediyor olabilir. Ayrıca obezite, düşük seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG), artmış androjenler ve hirsutizmle birlikte Cushing Sendromu'nda polikistik over sendromunda (PKOS) görülen duruma benzer bir tablo izlenebilir (Ga Kaltsas ve ark., 2000).

2.7.1.5. Tiroid Hastalıkları

a) Hipotiroidizm

Çoğu durumda hipotiroidinin belirli bir nedeni saptanamaz. Hipotiroidizmin genellikle otoimmün reaksiyona sekonder olduğuna inanılmaktadır (Lindsay ve ark., 1997). Adet düzensizlikleri ve kanama sorunları hipotiroidili kadınlarda sık görülür. TRH (Tiroid uyarıcı hormon)'ye bağlı prolaktin seviyesindeki artışlar veya normal prolaktin seviyeleri ile de hipotiroidizm amenoreye neden olabilir. İlaçla tedavi edilen 20 subklinik hipotiroidisi olan kadınla yapılan bir çalışmada, 11 hastanın mid-progesteron seviyeleri normale dönmüş, iki infertil kadın da gebe kalmıştır (Bohnet ve ark., 1981).

b) Hipertiroidizm

Hipertiroidizmde, SHBG(seks hormon bağlayan globulin) ve östradiol serum düzeyleri, ötiroidik kadınlara kıyasla artmış olabilir. Hipertiroidili kadınlarda infertilite görülme sıklığı ile ilgili olarak Joshi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada primer veya sekonder infertilite %5.8 olarak gözlenmiştir (Joshi ve ark., 1993).

2.7.1.6. Adrenal Hastalıklar

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), bozulmuş adrenal kortikosteroid biyosentezi ile otozomal resesif bir hastalıktır. 21-hidroksilaz eksikliği, basit virilize ve tuz kaybettiren formu içeren klasik KAH ve klasik olmayan veya geç başlangıçlı form olarak ayrılmıştır. Klasik formun görülme insidansının 1/15.000 olduğu tahmin edilmektedir (Speiser ve ark., 2010). Azalmış fertilitte, hiperandrojenizmin ovaryan hormonal siklusu inhibe ederek anovulasyona yol açması sonucudur. Eğer kortikosteroid desteği yetersizse adrenallerden artmış androjen üretimi hipofiz bezinden gonadotropin salgılanmasını baskılar ve infertiliteye yol açar. Buna karşın yeterli kortikosteroid desteği ile tedavi edilen hastalarda fertilitte oranı iyidir (Hagenfeldt ve ark., 2008, Merke 2008).

2.7.1.7. Obezite

Anovulasyon ve polikistik over olan kadınlarda obezite sıklığı %35-60 olarak bildirilmiştir (Dunaif ve ark., 1987). Fazla kilolu kadınlarda insülin direncinin eşlik ettiği izlenmiştir (Schwartz ve ark., 1997). Artmış insülin seviyeleri de over stromasında androjen üretiminin teşvik edilmesiyle ilişkilidir. Obezite androjenlerin östrojenlere artan çevre aromatzasyonu, östradiol ve serbest testosteron düzeylerinde artış ile sonuçlanan SHBG düzeylerinde azalmaya da yol açar. Kilo kaybı bu sorunların düzelmesine yardımcı olur.

2.7.1.8. Anovulasyon ve Polikistik Over Sendromu (PKOS)

Anovulasyon; amenore, adet düzensizliği, hirsutizm ve infertilite gibi çeşitli belirtilerle karşımıza çıkan yaygın bir sorundur. İnfertilitenin sıklığını ve nedenlerini değerlendirmek için Fransa'da 1686 çift ile yapılan çok merkezli bir çalışmada, kadın infertilitesinin nedenleri arasında yer alan ovulasyon bozukluk sıklığının %32 olduğunu bildirilmiştir (Thonneau ve ark., 1991). Anovulasyonun en yaygın nedenlerinden biri PKOS çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan

bir hastalıktır. Aziz'in Pakistan'da 50 infertil kadınla yaptığı çalışmada PKOS oranının %15 olduğunu bildirmiştir (Pişkinpaşa ve ark., 2005, Azziz ve ark., 2009). Fonksiyonel hipotalamik amenore (HA) pratik olarak anatomik veya organik bozukluklar olmadan, 6 aydan daha uzun süre menstrüasyonun olmaması olarak tanımlanabilir. GnRH'nin normal epizodik salgı paterninin değişmesi anovulasyon ve amenoreyle sonuçlanır. Hastanın düşük kilolu olması bir ön şart değildir. Kalori eksikliği (vücut ağırlığından bağımsız olarak) hem aşırı egzersiz hem de kilo kaybına bağlı amenorede kritik bir rol oynar. Fonksiyonel HA (aşırı egzersiz, beslenme eksikliği ya da psikolojik stres), fizyolojik HA (doğum sonrası ve emzirme) veya farmakolojik HA (opioid kullanımı) olabilir (Gordon 2010, Caronia ve ark., 2011).

Kronik anovulasyonda endometrium ve belki de meme kanseri oluşumu için artmış bir risk de söz konusudur. PKOS tanımlaması için en popüler kriterler Rotterdam kriterleridir (Rotterdam ESHRE/ASRM 2004). Bunlar; hiperandrogenizmin klinik ve biyokimyasal bulguları, oligo-ovulasyon veya anovulasyon, ultrasonografi ile veya doğrudan inspeksiyonla görülen polikistik overlerdir. Bu üç maddeden en az ikisinin mevcut olması ile PKOS tanısı konulabilir. Yani PKOS'li hastalar normal menstrüel sıklusa sahip olabilir. Bu kriterlerle toplumda PKOS prevalansı %18 gibi yüksek bir oranda olabilir (March ve ark., 2010). PKOS hastaları %60 oranında fertildir. Sadece oligo-anovulasyon değil, aynı zamanda erken doğum, preeklamsi ve gebelik diyabeti için de artmış risk söz konusudur (Legro 2007). Hiperandrojenemisi olan, anovuluar ve fazla kilolu kadınlar, genelde vücut yağ dağılımının karın duvarı ve mezenterik lokalizasyonlara toplandığı santral obezite tablosu gösterirler. Bu durum hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı, diabetes mellitus, azalmış SHBG ve artmış serbest testosteron ve östradiol düzeyleri ile ilgilidir (Peiris ve ark., 1989, Pasquali ve ark., 1991). En iyi yaklaşım periferik insülin duyarlılığının artırılması ve böylece insülin salgılanmasının azaltılmasıdır.

2.7.1.9. Tubal Sorunlar

Tubal ve peritoneal faktörler kadın infertilite nedenlerinden %25-30'unu tubal faktör oluşturmaktadır. Bu nedenle kadınlarda tuba uterinaların yapısını, açıklığını değerlendirmek tanı aşamasında önemlidir (Demiroglu ve ark., 2006, Demir ve ark., 2011, Andersen ve ark., 2012). Toy ve ark., 2007 yılında 62 infertil kadın ile yapmış

olduğu çalışmada infertil olguların %9'unda tubal tıkanıklık, %18'inde ise peritübüler yapışıklık olduğunu bildirmiştir (Toy ve ark., 2007). Andersen ve Ostergaard 2012 yılında Danimarka'da yapmış olduğu çalışmada, klamidya trakomatisin kadınlarda servisit, üretrit ve PID gibi enfeksiyonlara neden olabildiği, dış gebelik ve tubal infertiliteye yol açtığı bildirilmiştir (Andersen ve ark., 2012).

2.7.1.10. Endometriyozis

Endometriyozis, endometriyum dokusunun uterin kavite dışına yerleşmesidir. En sık olarak pelvik organlara ve peritona yerleşerek, ağrı ve infertiliteye neden olmaktadır (Jackson ve ark., 2006, Unutkan ve ark., 2014). Genel olarak fertil olgular arasında %5-10 oranında iken, infertil olgular arasında %20-40 görülebilmektedir. Endometriyozisli olguların %30-50'sinde infertilite sorunu ile karşılaşmaktadır (Hooghe ve ark., 2003, Hassa ve ark., 2005). Aziz'in Pakistan'da 50 infertil kadınla yaptığı çalışmada, primer infertil kadınlarda endometriyozis oranının %13, sekonder infertilitede endometriyozis görülme oranının %11 olduğunu bildirmiştir (Aziz 2010). Hafif endometriyozis olgularında infertilite ilişkisi tartışmalı olmakla beraber peritoneal sıvıda artan sitokinler ve büyüme faktörlerinin, makrofajların sperm fonksiyonu ve embriyo üzerinde toksik etki yapabileceği ifade edilmektedir. Endometriyozisin infertiliteye nasıl sebep olduğu tam olarak anlaşılamasa da oosit gelişimini ve embriyogenezi engellediği düşünülmektedir (Toya ve ark., 2000, Hassa ve ark., 2005, Demir ve ark., 2011).

2.7.1.11. Uterus Anomalileri

Uterin miyomlardan özellikle submüköz yerleşimliler habitüel abortuslar için predispozan olabilir. Dolayısıyla infertil kadınlarda uterin kavitenin değerlendirilmesi ile infertiliteye neden olabilecek patolojilerin saptanması önemlidir (Jackson ve ark., 2006, Şencan ve ark., 2006, Olooto 2012).

2.7.1.12. İmmünolojik Faktörler

2.7.1.13. Beslenme, Anne Kilosu, Yaşı

2.7.1.14. Toksik Ajanlar

2.7.1.15. Psikolojik

2.7.1.16. Genetik Faktörler

a) **Kromozom Anomalileri:** Kadınlarda mosTurners, yapısal X kromozom anomalileri ve 47,XXX otozomal dengeli kromozomal anomali taşıyıcılığıdır.

Erkeklerde ise; Klinefelter ve variantları (azospermi), 45,X/46,XY veya Y variantları mozaizmi (MGD), otozomal dengeli kromozomal anomali taşıyıcılığı (OAT)'dır.

b) Konjenital Malformasyonlar: Puberte gecikmesi ve cinsiyet gelişme geriliğidir. Konjenital malformasyonlarda dışıde beklenen kromozom anomalileri; Turner sendromu ve variantları; 45,X, 45,X/46,XX, 45,X/46,X,i(Xq), 46,X,i(Xq), 45,X/46,X,r(X) veya 46,X,r(X), 46,X,del(Xp), Testiküler feminizasyon (androjen duyarsızlığı sendromu), X'e bağlı tek gen; 46,X, Kleihauer Kuster Hauser sendromu; 46,XX'dir.

2.8. Erkek İnfertilitesi

Bir yıl süre ile korunmaksızın düzenli cinsel ilişkide (haftada iki gün) bulunmasına rağmen erkeğin çocuk sahibi olamaması durumudur.

2.8.1. Erkek İnfertilitesine Neden Olan Faktörler

Erkek infertilitesi hormonal nedenli olabileceği gibi, yaşa bağlı nedenler, genitoüriner bazı enfeksiyonlar, obesite, psikolojik sorunlar, seksüel ve konjenital anomaliler, inmemiş testis, varikosel, immünopatolojik durumlar, geçirilmiş cerrahi veya seminal kanallarda obstrüksiyon sonucu ortaya çıkabilir. Ancak semen parametrelerinin bozukluğunun birçoğu idiyopattir.

2.8.1.1. Hipogonadizm

Boşalma problemleri veya üreme sisteminde tıkanıklık spermlerin seminal sıvı içine taşınmasını engeller. Bu durum, azospermi olan erkeklerin yaklaşık %40'ında görülür. Testiküler yetmezliklerin %40'ında belirgin bir neden bulunmamakla birlikte bir kısmında genetik anomali bulunduğu öne sürülmektedir(O'Flynn O'Brien ve ark., 2010).

2.8.1.2. Post-Testiküler Defekt Nedenleri

a) Kallman Sendromu: X kromozomunda taşınan genetik (kalıtsal) bir bozukluktur. Düşük gonadotropin salıcı hormon seviyesi (GnRH) ve koku kaybı belirtileridir. GnRH, üreme organlarını yöneten hormonları salgılamak için hipofiz bezini uyarır.

b) Radyasyon Tedavileri veya Belirli İlaçlar

c) Kemoterapi Kullanılan Hipotalamus veya Hipofiz Bezi Bozuklukları

2.8.1.3. Testiküler Nedenler (Obstrüktif Olmayan)

Testislerin yapısında veya işlevlerinde bozukluklardır.

a) **Anorka:** Testislerin olmamasıdır.

b) **Kriptorşidizm:** Testisler skrotuma düşmemiştir.

c) **Sertoli Hücre-Yalnızca Sendromu:** Testisler canlı sperm hücreleri üretemiyordur.

d) **Spermatogenetik Arrest:** Testisler tam yetişkin sperm hücrelerini üretemiyordur.

e) **Klinefelter Sendromu:** Erkek ekstra bir X kromozomu taşır (XY yerine kromozom XXY yapar). Sonuç genellikle cinsel ya da fiziksel olgunluk eksikliği ve öğrenme güçlüğü olan kısırılıktır.

f) **Kabakulak Orşiti:** Geç ergenlik döneminde kabakulağın neden olduğu iltihaplı testislerdir.

g) **Tümörler**

h) **Bazı ilaçlara reaksiyon**

i) **Radyasyon Tedavileri**

i) **Diyabet, Siroz veya Böbrek Yetmezliği Gibi Hastalıklar**

j) **Varikosel:** Testisten gelen damarlar genişler.

2.8.1.4. Post-testiküler Nedenler (Obstrüktif)

• **Epididimis, Vas Deferens veya Üreme Sistemindeki Herhangi Bir Yerde Bir Tıkanıklık veya Eksik Bağlantının Olması**

• **Doğumsal Bilateral Vas Deferens Yokluğu (CBAVD):** Vas deferensin doğumda olmadığı genetik bir defektir. CBAVD'ye neden olan genetik mutasyon da kistik fibrozis ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. CBAVD'li erkekler de kistik fibrozis olma riski yüksektir. CBAVD'li erkeklerin kadın partnerleri, kistik fibrozisli bir çocuğa yakalanma riskini belirlemek için bir taşıyıcı olup olmadığını anlamak için bir gen mutasyon analizine sahip olmalıdır.

• **Enfeksiyon**

• **Kist Gelişimi**

• **Hasar**

• **Vazektomi:** Vas deferens'in tamamının veya bir kısmının ameliyatla çıkarılmasıdır.

2.8.1.5. Seminifer Tübüler Disfonksiyon

2.9. Genetik Nedenler

Erkeklerde infertilite nedenlerinin çoğunda az veya çok oranda genetik faktörlerin söz konusu olduğu kabul edilmektedir. İnfertilite genetiği oldukça karmaşık ve birçok farklı faktörlere bağlıdır. Genetik kökenli olan infertilite oranı yaklaşık % 15'dir (Esteves ve ark., 2015). Bu genetik nedenler kromozomal anomaliler, her iki kromozomda veya tek gen mutasyonları ve multifaktöriyal kalıtsal fenotiplerdir. Genetik değerlendirme yapılması azoospermik hastalarda, ağır oligozoospermide ve idiyopatik infertilitede endikedir. Spermatogenez hem hücre bölünmesi ve farklılaşmasını hem de hücreler arası etkileşimleri içeren bir süreçtir. Bu sürecin herhangi bir evresindeki aksama infertilite ile sonuçlanır. Bu aksamaların bir kısmı da genetik nedenlidir. Normal spermatogenez için gerekli olan Y kromozomunda en az üç bölge belirlenmiştir. Bu bölgelerin ikisi RNA bağlayıcı proteinler olan RBM ve DAZ proteinlerinin kodlanması sonucu RNA metabolizmasını kontrol eden yollarda ve spermatogenezde önemli bir rol oynayan kısımdır. Semen analizi erkek fertilitésinin değerlendirilmesinde ilk basamaktır.

İnfertil ve fertil erkeklerin spermatozoaları arasında değişik seviyelerde DNA hasarının saptanması, sperm DNA hasarının erkek fertilité potansiyelini değerlendirmede bir belirteç olarak kullanılabileceğini akla getirmiştir. DNA'nın hasarsızlığı ve bütünlüğü genetik bilginin bir sonraki kuşağa aktarılması için temel şarttır. Genetik data taşıyan sperm DNA'sındaki bazı hasarlar paternal infertiliteye, kusurlu embriyonel gelişime, implantasyon kusuruna ve tekrarlayan abortuslara neden olabilmektedir. Tanısal test araçları olarak infertilite olgularında, risk tayini için sadece Y kromozom bağlantılı gr/gr delesyon taraması geliştirilmiştir. Bu taramada spesifik olarak değişen derecelerde spermatojenik yetmezliği olan infertil erkekte gr/gr olarak tanımlanan parsiyel delesyonlar belirlenebilmektedir. Diğer taraftan azalmış spermatogenez ile ilgili g/g delesyonları olan erkeklerde açık bir şekilde hem tek nükleotid polimorfizmleri hem de genomik hibridizasyon dizileri gösterilmiştir. Moleküler seviyedeki patolojiler sonucunda kromozomal anomalilerin yanı sıra Y kromozomu mikrodèlesyonları, CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regülatör) genindeki mutasyonlar ve herediter geçen bazı hastalıklar v.b. infertiliteye neden olan diğer bozukluklardır.

2.9.1. Kromozomal Bozukluklar

Normal insan somatik hücreleri 1 çift cinsiyet ve 22 çift otozomal kromozom olmak üzere toplam 46 kromozomlu diploid hücrelerdir. Kromozom anomalileri normal popülasyonla %0.5 görülürken infertil erkek hastalarda yaklaşık %5.1 oranında gözlemlenir. Azoospermik erkek hastalarda %13.7 ve oligozoospermik erkek hastalarda %4.6 oranında kromozom anomalileri saptanmaktadır. İnfertil bireylerde cinsiyet kromozomu anomalileri otozomal kromozom anomalilerinden daha sık görülmektedir. Kromozom anomalileri sayısal ve yapısal anomaliler olmak üzere ikiye ayrılır. Yapısal kromozom anomalileri, inversiyon, delesyon, duplikasyon ve translokasyondur. Yapısal kromozom bozukluğu olan translokasyonlar, infertil erkeklerde normal popülasyona göre 8.5 kat, inversiyonlar ise 8 kat daha fazla görülmektedir (Ferlin A ve ark., 2006).

Sayısal kromozomal anomaliler ise ;en sık görülen Klinefelter Sendromu, XYY erkek, XX erkek ve Miks Gonadal Disgenezi (MGD) olarak sınıflandırılır. Azospermia'sı bulunan çalışma grubundaki ICSI çiftlerinde (27/87 %31.3) 23 kişide 47,XXY, 1 kişide 45,X/46,XY, 2 kişide mos47,XXY, 1 kişide 46,X,r(Y) gibi kromozom anomali bulgularına rastlanmıştır. Ağır OAT'si bulunan çalışma grubundaki ICSI çiftlerinde ise (5/34 %14.71) 1 kişide 47,XYY, 1 kişide 45,X/46,XY/47,XYY, 1 kişide 45,XY,robt(13q;14q), 1 kişide 46,XY,t(8;9)(p23.1;p13) ve 1 kişide de 46,XY,MCCR kromozom anomali bulgularına rastlanmıştır.

a) Klinefelter Sendromu

Sayısal kromozomal anomalilerden Klinefelter Sendromu en sık görülen kromozomal bozukluk olup 500-1000 canlı erkek doğumda bir gözlenmektedir. Klinefelter Sendromlu bireyin klasik karyotipi sırasıyla %90'ı 47,XXY, %30'u ise 46,XY/47,XXY'dir (mozaik karyotip). Bu sendrom infertil olgularda sık rastlanmaktadır (%14) ve fenotip olarak uzun boy, yüksek BMI (vücut kitle indeksi), düşük IQ, bazen de diyabet ve lösemi birlikteliği vardır. Testislerde atrofi ve tübüler skleroz sonucu hipergonadotropik hipogonadizm ve eşliğinde infertilite görülmektedir. Hastaların yaklaşık %60'ında, androjen replasmanı gerektiren yaşa bağlı testesteron düzeylerinde azalma görülür (Visootsak ve ark., 2006).

b) XYY Erkek

Genel popülasyonda %0.1-0.4 oranında ve fenotip olarak normal erkektir. Bu hastalarda semen analizlerinde ağır maturasyon arresti, Sertoli Cell Only Sendromu (SCOS) ve oligozoospermi ile birlikte mental retardasyon gözlemlenir. Yine bu hastalarda artmış lösemi riski vardır (Fu ve ark., 2012).

c) XX Erkek Sendromu

Erkek fenotipinde olan XX erkekler toplumda 1/14.000 sıklığında görülür. Y (SRY) - X translokasyonu vardır. Bu hastalarda ambigius genitale, hipospadias ve jinekomasti görülebilir ve %0.9'u azoospermiktir (Chiang ve ark., 2012).

d) Miks Gonadal Disgenezi

5000 canlı doğumda 1 görülen miks gonadal displazide 45, X/46, XY mozaizim izlenir ve %33'ünde normal karyotip bulunur. Germ hücre aplazisi ve ambigius genital patogonomiktir. Bu hastalarda malignite riski artmıştır (Ocak ve ark., 2014).

İntra sitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) işlemi öncesi anne-baba adaylarına sayısal ve yapısal kromozomal anomali araştırması yapılmalıdır, anomali saptanırsa preimplantasyon genetik danışma önerilmelidir. Çünkü ICSI sonrası doğan bebeklerde normal popülasyonda görülen %0.5 kromozomal anomali sıklığı %1.6 oranına yükselmektedir. Bu anomaliler çoğunlukla cinsiyet kromozomlarında görülmekte, kısmen de otozomal yapısal anomaliler saptanmaktadır (Bonduelle ve ark., 2002).

2.9.1.1. Gen Bozuklukları

Gen bozuklukları, cinsiyet kromozomları üzerinde olan genlerdeki bozukluklar ve tek gen mutasyonları sonucu gelişen bozukluklar şeklinde iki sınıfa ayrılır. Cinsiyet kromozomları da X kromozomu üzerindeki genlerde ve Y kromozomu üzerindeki genlerde olan mutasyonlar olarak sınıflanır (Bonduelle ve ark., 2002).

2.9.1.2. Cinsiyet Kromozomları Bozuklukları

X kromozomu; erkek infertilitesinde önem taşıyan X-bağlı mutasyonlar annede olduğunda görünür bir belirti vermezler, ama bir erkekte ortaya çıkarsa görünür belirtiler ortaya çıkar, ancak mutant genin gelecek kuşaklara aktarımı çok olmaz.

X kromozomunun 1098 gen içerdiği, bunlarında 99 tanesinin testis dokusu ve çeşitli kanserli dokularca eksprese edildiği saptanmıştır. X kromozomu genlerinin

yaklaşık %10'nu oluşturan bu genlere Kanser-Testis grup genler denilmektedir (Ross ve ark., 2005).

a) Kallman Sendromu

X kromozomuna bağlı en sık bozukluk; X kromozomunun uzun kolunda lokalize Xp22.3 geni (KAL1 geni)'nde mutasyon sonucu gelişen Kallman sendromudur. Görülme sıklığı 1/10-60 bindir. Bu sendromda hipotalamustan GnRH sekresyonunda bozulmaya bağlı hipogonadotropik hipogonadizm ve sonucunda erkek infertilitesi gelişir. Embriyolojik gelişimde ayrıca GnRH salan nöronun olfaktor bulbustan hipotalamusa göçünde bozukluk nedeniyle anozmi mevcuttur. İnce ses, libido kaybı ve erektil disfonksiyon genellikle vardır. Yine fenotip olarak uzun boy, yarık damak, asimetrik yüz ve baş görünümü olması tipiktir. Renal anomaliler, inmemiş testis, konjenital sensorionöral işitme kaybı diğer görülebilecek bulgulardır. Kallman sendromlu hastalarda FSH, LH ve testosteronun aşırı düşüklüğü sonucu gelişen infertilite, HCG ve FSH replasman tedavisi ile çoğunlukla fertil hale getirilir (Hardelin ve ark., 2008).

b) Androjen İnsensitivite Sendromu

X kromozomu üzerinde lokalize bazı genler tek kopya gen olduklarından sadece erkekte bulunurlar. Dolayısıyla bu genler infertilite genleri olmaya uygun adaylardır. Ancak, erkek infertilitesinde çok az tek gen kopyası saptanması umut verici olmuştur. Tek infertilite gen mutasyonlarının benzerlerine uymayan tek örneği Androgen Reseptör (AR) genidir ve topluma yayılmayan diğer infertilite genlerinin aksine bu genin reproduksiyonu çok zarar vericidir. Androjen insensitivite sendromu Xq11.2-q12'e lokalize androgen AR geni mutasyonuna bağlı gelişir ve komplet (testiküler feminizasyon) veya parsiyel tipleri vardır. Komplet tip, androjenin etkilediği hedef organlarda gelişememe sonucu fenotip olarak tam kadın görünümünde ama karyotip 46,XY'dir. Puberte öncesi malignite olasılığı çok düşüktür (%0.8), ama rudimenter inguinal gonadlarda %10-20 oranında ve yarısı malign olabilen disgerminoma gelişme riski vardır. Puberteye ulaştıktan sonra gonadektomi önerilmelidir. Parsiyel insensitivite ise internal ductal gelişim bozukluklarının derecesine bağlı fenotipe neden olur. Hipospadias, mikropenis veya ambigus genitalya gelişme olasılıkları söz konusudur (Conn ve ark., 2005).

2.9.1.3. Y Kromozomu Üzerinde Olanlar

Y kromozomu küçük ve heterokromatik yapıda olup, erkek cinsi belirleyici etkisi kromozomun kısa kolunda (Ypll) 'e yerleşmiş bulunan SRY geni tarafından yerine getirilir. Spermatogenez ile ilgili genler de Y kromozomunun uzun kolunda (Yqll) yerleşimlidir. İlk olarak 1976 yılında Tiepolo ve Zuffardi tarafından infertil erkek olgularda, özellikle non-obstruktif azospermik erkeklerde azospermiye yol açan Y kromozomu uzun kolu (Yq)'unda mikrodelsiyonlar tanımlanmıştır (Tiepolo ve ark., 1976). Y kromozomunun Yq ökromatik kısmında interstisiyel mikrodelsiyonlar ciddi oligozoospermik veya azospermik olguların %10-15'inde saptanmaktadır (Foresta ve ark., 2001). Y kromozomu üzerinde birçok gen ve gen familyaları tanımlanmıştır. Bu genler vücutta tüm hücrelerce ifade olunanlar ya da sadece testis hücrelerinde ifade olunanlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

2.9.1.4. Tüm Hücrelerde Yer Alan Genler

SYCY (Selected mouse cDNA on the Y), DFFRY (Drosophila Fats Facets Related Y), TPR (Tetratricopeptide Repeat), DBY (Dead Box Y), eIF-1AY (eukaryotic translation- initiation factor 1AY) izoformunu ve TB4Y (Thymosin B4Y) izoformunu içerir. Bu genlerin her birinin Y kromozomunda kopyası bulunmaktadır ve herbirinin X kromozomu bünyesinde de homologu bulunmaktadır.

2.9.1.5. Testise Özgül Genler

Bu genler, testise özgü genlerdir. Bu genler RBMY (RNA binding motif), DAZ (Deleted in Azospermia), PRY (PTP-BL related protein on Y), CDY (Chromodomain Y), XKRY (XKRelated Y), PTBL (Protein-Tyrosine Phosphatase related on Y),

BPY1 ve BPY2 (basic protein on Y)'dir. Bu genlerin Y kromozomu üzerinde çok sayıda kopyası vardır ve X kromozomu bünyesinde homologları yoktur. Y kromozomunda, AZF bölgesinde sperm üretim ve aktivitesinden sorumlu gen familyası temel olarak AZFa, AZFb, AZFc ve AZFd olarak sınıflandırılmaktadır (Lahn ve ark., 1997).

1988 yılında Anderson Y kromozomunun uzun kolunda (Yql 1.22-23), azospermiye neden olan AZF gen ailelerini tanımlamıştır. Y kromozomunun uzun kolunda geniş bir uç delesyon bölgesi bulunmuş ve bu bölge Azospermik Faktör

bölgesi (AZF) olarak adlandırılmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise AZFa, AZFb, AZFc ve son olarak AZFd bölgeleri gösterilmiştir (Kent-First ve ark., 1999).

Bu bölge spermatogenez için gereklidir ve Y kromozomunun spermatogenezle ilgili bölümlerinde AZFa, AZFb, AZFc ve AZFd genleri vardır. Neden olarak bazı erkeklerde AZF delesyonlarının olup, diğerlerinde olmadığı hala açıklanamamıştır. AZFa bölgesinin delesyonları en çok Sertoli Cell Only Sendromu (SCOS) , gözlenen azospermi ile ve daha seyrek olarak da oligospermi ile ilişkilidir. AZFb bölgesinin delesyonları sonucunda testiküler sperm yokluğu görülmektedir. Bu aralıkta, IF-İAY, RBMY, CDY1, XKRY ve SMYC olarak adlandırılan 5 gen tanımlanmıştır (Zamani ve ark., 2006). AZFc bölgesi en sık delesyona uğrayan bölgelerden biridir. Bu bölgede tümü testise özel 19 transkripsiyon ünitesine sahip 7 ayrı gen ailesi bulunmaktadır. DAZ gen grubunu, PRY, BPY2, TTY2, CDY ve RBM'nin kopyalarını içerir. DAZ geninin azospermik erkeklerde kayıp olduğu gösterilmiştir. AZFd bölgesinde delesyon bulunan olgular, hafif oligospermi ya da normal sperm sayısına rağmen anormal sperm morfolojisi ile ortaya çıkabilmektedir. Y mikrolelesyonu erkek infertilitesinde Klinefelter Sendromundan sonra ikinci en önemli nedendir. Genetik etyolojide, infertil erkekler arasında en sık kromozomal bozukluk Klinefelter Sendromudur ve en yaygın kromozomal olmayan genetik mutasyon ise Y kromozomunun uzun kolu mikrolelesyonları olarak tanımlanmıştır. Y kromozomu mikrolelesyonları şiddetli oligozoospermide %7-10, non-obstrüktif azospermide ise %10- 15 görülmektedir (Ferlin ve ark., 2007).

Y kromozomu mikrolelesyonu saptanan olguların kendi içlerinde ortalama dağılımları AZFa %3, AZFb %9, AZFc %79, AZFb+c %6, AZFa+b+c %3 şeklindedir (Revelli ve ark., 2003). AZFc bölgesi mikrolelesyonları, en sık görülen delesyonlar olup testiste azospermi veya şiddetli oligozoospermiye neden olurlar. AZFa bölgesinde delesyonlar sıklıkla sertoli cell only sendromuna, AZFb ve AZFb+c bölgelerinin tamamında delesyon olması, spermatogenetik arrest ile karakterize olmakta ve bu hastalarda TESE (Testiküler sperm ekstraksiyonu) ile sperm elde edilememektedir. Bu tür delesyonlara sahip kişilerin %65-70 'inde semenden veya testisten sperm elde edilebilir. Azoospermili veya ağır oligozoospermili olgularda ICS1 planlanmadan önce ,Y kromozom uzun kol mikrolelesyon taraması önerilmelidir. Çünkü AZFa veya AZFb bölgesinde tam

delesyon veya AZFb+c bölgesi delesyonu olan olgularda Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE) uygulaması tavsiye edilmemelidir.

Erkekteki genetik bozukluklar, spermatogeneziste, sperm fonksiyonunda veya sperm transportunda bozulmaya neden olarak infertiliteye yol açmaktadır. İnfertilitede genetik nedenlerin açığa çıkartılması ve tedavi planlanması ile çiftin doğacak çocuklarına taşınma risklerini ortaya koymayı ve topluma sağlıklı bireylerin katılımının sağlanması hedeflenmektedir. Non-obstruktif azospermik ve ağır derecede oligospermik olgularda, özellikle üremeye yardımcı tekniklere başvurmadan önce, Y kromozom delesyon analizi yaptırmaları önerilmelidir. Y kromozomu delesyonu taşıyan spermioqramı bozuk erkeklerde, sperm sayısının giderek azaldığı ve ileriki yıllarda azospermik olabildiği bilindiğinden, bu olguların spermlerinin veya testis dokusunun dondurularak saklanması uygun olur. Erkek infertilitesini etkileyen genetik faktörler %15'lik gibi ciddi bir oranı oluşturmaktadır. Zamanımızda, infertilite tedavisindeki en ciddi sorun, ICSI ile elde edilen gebelikler sonucunda doğan çocuklara istenmeyen kötü genetik mirasın aktarılması ve bu sorunun bir komponenti olan infertilite insidansının ve riskinin daha yüksek oranda olma olasılığıdır. Bu sorunun sonuçları ve çözümleri ancak önümüzdeki yıllarda bu çocukların oldukça uzun bir süre takibi sonucu açıklığa kavuşacaktır.

2.9.1.6. Tek Gen Bozukluğuna Bağlı Gelişen ve Spermin İşlevlerini Doğrudan Etkileyen Genetik Sendromlar

Kartagener ve Usher Sendromları gibi silialı hücrelerin aksonemlerine ait bazı yapısal veya işlevsel bozuklukları içeren Primer Silier Diskinezi (PSD) sendromları tanımlanmıştır. PSD'de son zamanlarda %65 bi-allelük mutasyonlar saptanmıştır. PSD 1/15.000-20.000 canlı doğumda görülen otozomal resesif bir hastalık olup motil silia işlevlerinin bozukluğu sonucu kronik sinüzit, effüzyonlu orta kulak enfeksiyonu ve işitme kaybı, bronşektazi ve infertilite gelişebilir. Total situs inversus da varsa Kartagener Sendromu tanısı konulur. Hem Kartagener hem de Usher Sendromlarında infertilite spermin hareket bozukluğuna bağlı oluşmaktadır. ICSI ile bu tür olgularda hamilelik tedavi seçeneğidir (Collins ve ark., 2014).

a) Kistik Fibrozis (KF): Mukus ve ter bezlerini de içine alan sekretuar glandların herediter bir hastalığıdır ve 1/1500 canlı doğumda görülür. KF'li hastalarda vas deferens agenesisi bulunduğundan, infertilite nedenidir. KF, 7'nci

kromozom üzerinde bulunan KF geninin mutasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu gen Kistik Fibrosis Transmembran Regulator protein (KFRG)'i kodlamaktadır. Anormal kodlanmış KFRG protein taşıyan hastalarda hücrelerde klorid kanalları kesintiye uğramaktadır. Sonucunda KF hastalığı varlığında salgılar kalın ve yapışkan bir hal alarak sektretuar kanalların tıkanıklığına neden olur. Her şahıs anne-babadan birer KFTR genini alır. KF otozomal resesif bir hastalık olduğundan ebeveynlerin her ikisi de mutant geni taşıyorsa çocukta KF hastalığı ortaya çıkar. Bir normal bir de hatalı geni kalıtımla alan çocuklar KF hastalığı taşıyıcısıdır. Taşıyıcılarda herhangi bir semptom görülmez. KF genellikle akciğerleri, pankreası, sinüsleri, cinsel organları ve bağırsakları etkiler. KFTR geni iyon kanalı olarak işlev sağlayan bir membran proteinini kodlamakta ve epididimin distal 2/3'ü, vesikulo seminalis, ejakulator kanal gelişimini etkilemektedir. Bu sebepten KFTR geni mutasyonları doğumsal unilateral ve konjenital bilateral vaz deferens agenezisine neden olabilir. Azoospermik olguların %1.4'de konjenital vaz deferens agenezisi saptanmış ve bu olguların da %85'inde KFTR gen mutasyonu tanımlanmıştır. Tanıda terdeki klor konsantrasyonunu ölçen 'ter klorid testi' kullanılır. Kan ve tükürükte çalışılan direkt KF geni mutasyonunu tanımlayan genetik testler de kullanılmaktadır. KF'in kesin tedavisi yoktur. Ancak nutrisyonel ve respiratuar destekleyici tedaviler, palyatif ilaçlar, egzersiz vb. ek tedaviler hayat kalitesini artırmak amacıyla uygulanmaktadır. Böylece bu hastalar kırklı, ellili yaşlara kadar yaşatılabilmektedir. İnfertilite tedavisinde, öncelikle KFTR gen mutasyon analizi yapmak, sonrasında üremeye yardımcı teknikleri kullanmak gereklidir (Lyon ve ark., 2002, Carlo ve ark., 2002).

b) Myotonik Distrofi (MD): Otozomal dominant geçişli ve 19q13.3 kromozom üzerinde bulunan serin - treonin kinaz proteinini kodlayan bir gendeki CTG üçlü tekrarı ile oluşur. Olgularda erkek infertilitesi, seminifer tübül harabiyeti, sperm kapasitasyonunda eksiklik ve akrozom kaybına bağlı %30 sıklıkta gelişir. Erkeklerde erektil disfonksiyon, düşük testosteron seviyeleri görülebilir. MD adult dönemde başlayan en yaygın kalıtsal nöromusküler hastalıktır. Prevalansı 1/8.000'dir. Endokrinopatilerle ve katarakt beraber seyrederek ve olguların %80'inde testiküler atrofi mevcuttur (Harley ve ark., 1993).

c) Noonan Sendromu: Otozomal dominant olarak kalıtsal ve hem çocukları hem de adütlere etkileyen bir hastalıktır. Her 1/1000-2500 canlı doğumda

görülmektedir. Büyüme hormonu (GH) eksikliği saptanırsa büyüme hormonu replasman tedavisi, testosteron saptanırsa eksikliği hormon tedavisi ile düzeltilmelidir. Yüksek FSH düzeyi ve kriptorşidizm ile infertilite gözlemlenmektedir (Elsawi ve ark., 1994).

2.9.1.7. Genetik Endokrinopatiler

a) GnRH'ın Üretim veya Bozuklukları:

- **Kalman Sendromu**
- **Prader-Willi Sendromu**

Prader-Willi Sendromu (PWS) inmemiş testis, hipogonadotropik hipogonadizm, infertilite, obesite ve mental gerilik ile karakterize paternal kromozom 15q11-q13 bölgesindeki mutasyon veya delesyonlar sonucu gelişir. FSH ve hCG hormon replasmanı ile tedavi edilir (Cassidy ve ark., 2012).

b) LH ve FSH Fonksiyon Bozuklukları

Hipofizer hormonlardan LH ve LH reseptör mutasyonları psödupuberte, prekoksia ve psödohermafroditizme neden olabilir. FSH ya da FSH reseptör mutasyonları ise daha nadir gözlenir.

c) Androjen Sentez ve Fonksiyon Bozuklukları

d) Orak Hücreli Anemi

Orak hücreli anemi (OHA) geni 11p15'de tek gen mutasyon (SNP)'u sonucu ortaya çıkan kronik hipoksi ve akabinde eritrositlerin oraklaşmasıyla karakterize bir kan hastalığıdır. Renal komplikasyonları yanısıra iskemik priapizm, testiküler enfarkt, sekonder infertilite gelişimi gibi ürolojik komplikasyonları vardır. Dolaylı infertilite gelişimi testis iskemisi veya tedavide kullanılan hidroksiüre preparatının yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır. Yine OHA'de Herediter hemakromatozis geni (HFE) H63D mutasyonlarının sperm motilitesini bozan etkisi gösterilmiştir (Günel-Ozcan ve ark., 2009).

2.9.1.8. Otozomal Kromozom Anomaliler

a) Reciprocal Translokasyonu

Yenidoğan çocuklarda prevalansı 1/1.000'dir. Bu hastalığın taşıyıcılarında karşılıklı translokasyon gelişmiş kromozom oranı %19 ila %77'dir. Kromozomun etkilendiği bölgesine ve translokasyonun doğmasına bağlı olarak azalmış fertilité, doğumsal defektler ve spontan abortuslar gözlemlenir. Spontan abortusu olan

çiftlerde %0 - %14 oranında saptanmıştır. Otozomal-otozomal translokasyonlarda, normal mayoz progresinde bir çift çaprazla sinapsa gereksinim olduğundan translokalle kromozomlarda azalmış fertilite ortaya çıkmaktadır (Li ve ark., 2015).

b) Robertsonian Translokasyonu

1.000 de 1 canlı doğumda görülür. 45 kromozom vardır ve infertil erkeklerde 13, 14, 15, 21, 22'nci kromozomlarda translokasyon gözlemlenir. İnfertil popülasyonda %0.8 Robertsonian translokasyonu bulunur ve bu hastalarda spontan abortus ve anomalili bebek riski yüksektir (Egozcu ve ark., 2003).

c) Fazla Sayıda ve Marker Kromozomlar

Normalden kolaylıkla ayırdedilemeyen gereğinden fazla sayıda kromozomlardır. Marker kromozom taşıyıcılarında miyotik arrest ve dayanıksızlığa bağlı infertilite riski vardır (Chandley 1984).

2.9.1.9. İnfertilite Olgularının veya İnfertilitenin Minör Bulgu Olarak Görüldüğü Diğer Sendromlar

- a) 5Alfa-Reduktaz 2 Eksikliği**
- b) Steroidojenik Enzimlerin Eksikliği (21 alfa-hidroksilaz ve diğerleri)**
- c) Bardet-Biedl Sendromu**
- d) Hipogonadotropik Hipogonadizm ile Olan Serebellar Ataksi**
- e) Prune-Belly Sendromu**
- f) Homozigoz b-Talassemi**
- g) Hemokromatozis**

2.10. Kromozomların Morfolojik Yapısı

İnsan kromozomlarındaki DNA lineer yapıdadır. Lineer DNA molekülü, sentromerin her ucunda telomer adında özel bir DNA dizisine sahiptir. Sentromerler hücre bölünmesi sırasında kromozomların ayrılmasında önemli rol oynarlar. Telomerler ise lineer DNA moleküllerinin replikasyonunda önemli rol oynarlar. Zorunlu hücresel görevleri yerine getiren genleri taşıyan, lineer olan bir genetik elemente kromozom denir (Madigan ve Martinko, 2010).

2.10.1. Sentromer

Sentromer, hücre bölünmesi sırasında iğ iplikçiklerinin tutunduğu özelleşmiş bir kromozom bölgesidir. Sentromerin bulunduğu yer, hücre bölünmesinin anafaz safhasında kromozomun alacağı şekli belirler (Klug ve Cummings, 2003). Her

kromozomda sentromer adı verilen bir daralma bölgesi bulunur, bu bölgeye hücre bölünmesi sırasında iki kromatidi birbirinden ayırarak iki kutba çekmeye yarayan iğ iplikçikleri bağlanır (Tobias ve ark., 2014). Sentromer içerisinde iğ ipliklerinin bağlanmasını sağlayan kinetokor bulunur. Sentromeri bulunmayan kromozomlar bölünmeye katılamazlar ve kısa süre sonra canlılıklarını kaybederler (Kuru ve Ergene, 2011). Belli bir kromozom için sentromerin yerleşim yeri sabittir ve kromozomlar sentromerin yerleşim yerine göre üç alt gruba bölünürler; sentromerin kromozomun tam ortasında olduğu metasentrik kromozomlar, sentromerin kromozomun bir ucuna yakın bölgede olduğu akrosentrik kromozomlar ve sentromerin bu iki yerleşime göre ortada bir yerde olduğu submetasentrik kromozomlardır (Tobias ve ark., 2014). Sentromerik bölgedeki DNA dizilerinin bulunduğu bölge CEN olarak ifade edilir ve işlevi oldukça açıktır. Heterokromatik bölge içindeki yapısı, sentromeri oluşturmak üzere aralarında hücre bölünmesi sırasında iğ iplikçiklerine tutunmayı sağlayan kinetokorlarında bulunduğu bir protein tabakasını bağlar. CEN bölgesi üç bölgeye ayrılır ve 2. bölge farklı kromozomlara göre değişen dizilimde, fakat yüksek oranda A-T bakımından zengin olan (%95'e kadar ulaşır) bölgeler içerir. Sentromerdeki bu çok fazla tekrarlanan DNA 'nın rolü açık değildir ve bu diziler transkripsiyona uğramazlar (Klug ve Cummings,2003).

Bir tane sentromer içeren insan kromozomlarında, çift sentromerli kromozomlar ise; kromozomlarda gelişen, yeniden düzenlenmeler, translokasyonlar, parental inversiyonlar ile oluşabilir.

2.10.2. Telomer

Kromozomların uç kısımlarına telomer adı verilir. Çeşitli kimyasal maddeler, X ışınları veya ultraviyole ışınların etkisinde kalan kromozomlar parçalara ayrılır. Bu parçalar koştukları yere veya başka bir kromozomun kopmuş kısmına yapışabilmelerine rağmen kesinlikle bir kromozomun telomer kısmına yapışamazlar. Bu durum telomerlerin bir polariteye (kutuplaşma) sahip olduğunu ve bu nedenle de kopuk kromozom parçalarının kendisine yapışmasını önlediğini göstermektedir (Kuru ve Ergene, 2011). Böylece diğer kromozom uçları ile etkileştiğinde kromozom uçlarının bozulmadan kalmasını sağlayarak kromozoma kararlılık verir. Telomerlerde iki tip dizi vardır. Birinci tip basitçe telomerik DNA dizileri olarak adlandırılır ve arka arkaya gelen kısa tekrarlar içerir. Kromozom kararlılığını ve

bütünlüğünü sağlayan bu gruptur. İnsanda altı nükleotitlik GGGATT dizisinin pekçok tekrarlandığı görülür. İkinci grup, telomer -bağlantılı diziler de tekrarlanır ve hem telomerin içinde hem de telomerin bitişiğinde bulunur. Bu diziler organizmalar arasında farklılık gösterir ve bunların ne işe yaradıkları bilinmemektedir. Telomerin replikasyonu, RNA -içeren bir enzim olan telomerazı gerektirir. Telomeraz ortamda bulunmazsa kromozom her bir replikasyona girerek kısalır. İnsanda telomeraz üreme hücreleri için gereklidir, somatik hücrelerde ise aktif değildir. Kromozom kısalmasının doğal hücre yaşlanmasının bir parçası olduğu düşünülmektedir ve dolayısıyla biyolojik saat hizmeti görmektedir (Klug ve Cummings,2003). Telomerik DNA ardarda gerçekleşen DNA replikasyonları sırasında ortaya çıkan kayıplardan, canlıların genlerini korur. Aynı zamanda, telomerik DNA ve onunla ilişkili özel proteinler, bir şekilde DNA hasarını gözleyen hücre sistemlerinin aktivasyonundan DNA uçlarını korur. Telomeraz alışılmışın dışında protein kısmı ile birlikte uzanan kısa bir RNA molekülüne sahiptir. Bu RNA, telomerin 3'-ucunda yeni telomer segmentinin sentezinde kalıp olarak iş görecektir bir nükleotit dizisi bulundurmaktadır. Telomeraz ve DNA polimeraz telomerlerin uzatılmasında birlikte çalışırlar (Campbell ve Reece, 2008).

Telomer uzunluğu bireylerde farklılık göstermektedir. Telomer uzunluğu 10-15 kb arasında değişmektedir. Kromozomların matrikse tutunmalarını özgül telomer proteinleri sağlar (Thompson ve ark., 2001).

2.11. Kromozomların Moleküler Yapısı

İnsanlarda, çok sayıda protein çok düzenli bir şekilde DNA'ya bağlanır. Her bir kromozom bir lineer çift sarmal DNA molekülü içerir. Bu lineer çift sarmal DNA molekülü, histon adındaki proteinlerin etrafına sarılarak, nükleozom denilen yapıları oluşturur. Kromozomlarda nükleozom oluşumu, DNA'ya negatif süper sarmallık sağlar. Histonlar pozitif yüklü proteinler olup, negatif yüklü DNA'yı nötralleştirir. Nükleozomlar ikili sarmal üzerinde çok düzenli aralıklarla oluşurlar. Bunlar bir araya gelerek kromatin adında ipliksi bir materyali oluşturur. Kromatin kendi kendine daha ileri seviyede katlanarak ve bükülerek kümelenir. Böylece kromozomlar adında yoğun yapılar oluşur. Kromozomlar hücre bölünmesi sırasında kolaylıkla görülebilen yapılardır (Madigan ve Martinko, 2010). Her bir nükleozomda, H2A, H2B, H3 ve H4'ün her birinden iki kopya taşıyan 8 histon molekülüne sahiptir. İnsan

kromozomlarında bulunan histon proteinleri küçük moleküler ağırlığa sahip olup, lizin ve arjinin gibi aminoasitlerce zengindir. İnsanda, değişen molekül ağırlığına ve aminoasit kompozisyonuna sahip olan H1, H2A, H2B, H3, H4 olmak üzere beş temel histon bulunur. H3 ve H4 histonları tüm ökaryotlarda hemen hemen aynı aminoasit dizilimine sahiptir, bu özellik bunların fonksiyonlarına ait sıkı bir muhafazayı sağlamaktadır. H1, H2A ve H2B proteinleri, ökaryotik türler arasında daha az bir dizilim benzerliği gösterir. Nükleozomlar daha düzenlenmiş yapılara paketlenir. DNA'nın nükleozom yapısı etrafına sarılması, onu yaklaşık 7 kb sıkılaştırır. Nükleozomların kendilerini 30 nm fibrilli bir yapıda şekillendirdiği bilinmektedir. Paketleme her bir nükleozom için bir molekül H1 gerektirir. H1 histonu nükleozom yapısının bir parçası değildir, fakat genellikle bağlantı DNA 'sına bağlanır (Bal ve Karataş, 2010).

2.11.1. Ökromatin ve Heterokromatin Bölgeler

Her bir ökaryotik kromozom yapısal olarak uniform olan kesintisiz çift sarmal yapıda bir DNA molekülünden oluşur. Kromozomun bazı kısımları interfazda açılmadan kalır ve koyu boyanır, fakat büyük bir kısmı açılmaz ve boyanmaz.

Heterokromatik bölgeler genetik olarak inaktif olan kısımlardır, çünkü bu bölgeler ya genlerden yoksundur ya da baskılanmış genleri içerir. Aynı zamanda heterokromatin, hücre döngüsünün S fazında ökromatinden daha sonra replike olur. Heterokromatinlerin varlığı, ökaryotik kromozomların bazı parçalarının her zaman bir proteini kodlamadığına dair ipuçları vermektedir. Sentromer bölgeleri ve telomerler heterokromatiktir. Belirli heterokromatik bölgeler aynı kromozom üzerinde yer değiştirdiğinde ya da homolog olmayan başka bir kromozoma geçtiğinde, bu bölgede genetik olarak aktif olan kısımlar, eğer yanlarına transloke olmuş heterokromatin gelirse bazen inaktif hale geçer (Klug ve Cummings, 2003). Heterokromatin iki tipe ayrılır. Birincisi, konstitütif heterokromatin diğeri fakültatif heterokromatindir. Konstitütif heterokromatinde, DNA daimi olarak aktif olmayan bir durumda olup, hücrenin hayatı boyunca böyle kalır. Fakültatif heterokromatinin yoğunlaşmış durumu devamlı değildir. Periyodik olarak çözülür ve çözülmüş olarak bulunduğu zamanlarda, transkripsiyon yaparak aktif duruma geçer. Heterokromatin bölgelerinde yüksek oranda, tekrarlanan DNA dizilişleri vardır (Karol ve ark., 2000). Kromatin yapısında DNA'dan kopya çıkarılan, yana açılmış ilmekler gibi görünen,

bölgelere ökromatin denir (Karaçalı ve Deveci, 2010). Ökromatin bölgeleri yapısal genleri taşırlar ve interfazda ökromatin çözülmüş olarak bulunduğu zaman, bu genler transkripsiyon yaparlar (Karol ve ark., 2000).

2.12. Kromozom Anomalileri

Mutasyonlar bazen kromozomların çok büyük bölümlerini kapsayabilir ve bunlar ışık mikroskobu altında görülebilecek kadar büyük oranda olduklarında kromozom anomalileri olarak adlandırılırlar (Tobias ve ark.,2014). Diploid türlerin çoğu normalde iki haploid kromozom takımı bulundurur ancak, bu her zaman böyle olmayabilir. Kromozom sayısında değişiklikler, gen ya da kromozom parçalarında delesyonlar, duplikasyonlar ve aynı kromozom içinde ya da kromozomlar arasında genetik materyalin yeniden düzenlenmesi şeklinde modifikasyonlar görülebilir. Gen bozukluklarından ayırmak için bunlara kromozomal mutasyonlar ya da kromozomal bozukluklar denir. Kromozomal bozukluklar bir sonraki nesile önceden tahmin edilebilecek şekilde aktarılır ve sonuçta fenotipik kalıtsal değişiklikler ortaya çıkar (Klug ve Cummings,2003). Kromozom anormallikleri genellikle somatik hücreler anormal sayıda normal kromozom içerdiklerinde sayısal anormallikler olarak, bir ya da daha fazla sayıda anormal kromozom içerdiklerinde yapısal anomaliler biçiminde sınıflandırılır. Bu anormallikler otozomları ya da cinsiyet kromozomlarını kapsayabilir ve ana-baba ya da daha da eski atalarda ortaya çıkmış bir cinsiyet kromozomu mutasyonu sonucu ya da hücrelerin yalnızca bir bölümünü etkileyen bir somatik mutasyona bağlı olarak oluşabilir (Tobias ve ark.,2014).

2.13. Kromozomal Polimorfizmler

Kromozomların morfolojik özelliklerindeki farklılıklar kromozomal polimorfizmdir. Kromozom yapısında %30 oranında, ışık mikroskobu ile görülebilen büyük farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklara heteromorfizm denir ve C bant ile koyu boyanırlar. Kromozom heteromorfizmlerinin en sık tanımlanan şekilleri dört grupta incelenir. Birinci grupta olan Y kromozomu uzun kol heteromorfizminde, Y kromozomunun uzun kolunun boyutunda değişiklikler vardır. Kromozom polimorfizmlerinin en sık görüleni Y kromozomunun uzun kolunun boyuyla ilişkilidir. Klinik açıdan normal erkeklerin yaklaşık %10'u normal bir Y kromozomundan daha küçük ya da daha büyük bir Y kromozomuna sahiptir. Y 'nin uzun kolu gen anlatımı olmayan tekrarlayan DNA dizileri içerir ve kinakrin gibi

boyalarla boyandığında, ultraviyole altında yoğun floresan verir (Q bantlama) (Tobias ve ark.,2014). İkinci grupta ise sentromerik heterokromatinin boyundaki değişiklikler vardır. Sentromerik heterokromatin boyundaki değişiklikler 1, 9 ve 16 numaralı kromozomlarda daha sık görülür (Tobias ve ark.,2014). Bu kromozomlar sentromerlerine yakın sekonder bir bölge içerirler. Bu bölgeler, 9 nolu kromozom için 9q12, 16 nolu kromozom için ise 16p11.1-q11.1'dir. Üçüncü grupta ise satellit polimorfizmler (akrosentrik kromozomlarda) vardır. Satellitlerin boyutlarındaki değişiklikler ve Q bantlama ile boyanma yoğunluklarında gösterdikleri değişiklikler akrosentrik kromozomlar olan 13, 14, 15, 21 ve 22 numaralı kromozomlarda görülebilir. Bu değişikliklerin çoğu tekrarlayan DNA'dan kaynaklanır ama ribozom genlerinin sayısındaki değişikliklerde görülebilir. DNA içeriğindeki değişiklikten kaynaklanan boyut farklılıkları mayoz sırasında tekrarlayan DNA bölgelerindeki yanlış eşleşmenin sonucu olabilir. Bu sıklıkla eşit olmayan çaprazlaşma olarak isimlendirilir. Dördüncü grupta ise frajil kırılma bölgeleri vardır. Sentromer dışında incelme bölgeleri görülebilir ve bu ikincil darlıklar kromatid kırılmalarından sorumlu olabilir. Böyle kolay kopabilecek en az 89 bölge vardır ve bu bölgeler normal bireylerin tümünde her iki homolog kromozom afidikolinle düşük düzeyde uyarılabilir. Popülasyonun %5'inde oluşan 30 nadir kırılma bölge tanımlanmıştır. Bu nadir görülen otozomal kırılma bölgeleri, herhangi bir klinik anormallikle ilişkili değildir. X kromozomunun q kolunun 27.3 numaralı bölgesinde yer alan kırılma bölge mental sorun oluşturur (Tobias ve ark.,2014).

2.14. Kromozomların Sınıflandırılması

2.14.1. Sentromer Yerlerine Göre

a) Metasentrik Kromozomlar: Sentromeri ortada ve bu nedenle p ve q kolu birbirine eşit olan kromozomlara metasentrik kromozom denir.

b) Submetasentrik Kromozomlar: Sentromeri bir uca daha yakın bulunduğundan p ve q kolu birbirine eşit olmayan kromozomlara submetasentrik kromozom denir.

c) Akrosentrik Kromozom: Sentromeri bir uca çok yakın olanlara akrosentrik kromozom denir.

d) Telosentrik Kromozom: Sentromeri bir uçta olanlara telosentrik kromozom denir.

Sentromeri bulunmayan kromozomlar bölünmeye katılamazlar ve kısa bir süre sonra canlılıklarını kaybederler (Kuru ve Ergene,2011).

2.14.2. Büyüklük ve Sentromer Konumlarına Göre

A Grubu: Metasentrik olan 1, 2, 3 numaralı kromozomlardır.

B Grubu: Submetasentrik olan 4 ve 5 numaralı kromozomlardır.

C Grubu: Submetasentrik olan 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 numaralı kromozomlardır.

Cinsiyet kromozomu olan X'de C grubundadır.

D Grubu: Akrosentrik olan 13, 14 ve 15 numaralı kromozomlardır.

E Grubu: Submetasentrik olan 16, 17, 18 nolu kromozomlardır.

F Grubu: Metasentrik olan 19 ve 20 numaralı kromozomlardır.

G Grubu: Akrosentrik olan 21, 22 nolu kromozomlardır.

Cinsiyet kromozomlarından olan Y'de G grubundadır.

2.15. Kromozom Anomalilerinin Sınıflandırılması

Kromozom anomalileri; genellikle somatik hücreler anormal sayıda normal kromozom içerdiklerinde sayısal anomaliler olarak, bir ya da daha fazla sayıda anormal kromozom içerdiklerinde yapısal anomaliler şeklinde sınıflandırılır. Bu anomaliler otozomları ya da cinsiyet kromozomlarını kapsayabilir ve ana-baba ya da daha eski atalarda ortaya çıkmış bir cinsiyet kromozomu mutasyonu sonucu ya da hücrelerin yalnızca bir bölümünü etkileyen bir somatik mutasyona bağlı olarak oluşabilir (Tobias ve ark.,2014). Kromozom anomalileri sitogenetik yöntemlerle, yapısal anomaliler ve sayısal anomaliler olmak üzere iki gruba ayrılır. Kromozom anomalileri, anomalinin fenotipe yansıyor, yansımamasına göre de, dengeli kromozom anomalileri ve dengesiz kromozom anomalileri gibi iki grupta incelenir.

2.15.1. Dengeli Kromozom Anomalileri

Dengeli kromozom anomalilerinde genetik kayıp yoktur. Dengeli kromozom anomalileri; translokasyonlar (resiprokal, robertsonian, insersiyon) ve inversiyonlar (parasentrik, perisentrik) olmak üzere iki gruba ayrılır. Dengeli kromozom anomalisinde fenotip genellikle normaldir. Dengeli kromozom anomali taşıyıcılarının, kromozomal anomalili çocuk sahibi olma riski artar.

2.15.2. Dengesiz Kromozom Anomalileri

Dengesiz kromozom anomalilerinde genetik kayıp vardır. Dengesiz kromozom anomalilerinde fenotip etkilenir. Dengesiz kromozom anomalileri delesyonlar

(terminal, insersiyonel), duplikasyon, ring kromozomu, izokromozom, marker kromozom olarak bilinmektedir.

2.15.3. Yapısal Kromozom Anomalileri

Yapısal anomaliler kromozomların kırılıp anormal biçimde yeniden yapışmalarından kaynaklanır. Çevresel maruziyet ya da tedavi amacıyla iyonizan radyasyona maruz kalmak, kendiliğinden kromozom kırıkları oluşumunu belirgin biçimde artırır. Bir kromozom kırıldığında oluşan iki kararsız telomersiz yapışkan uçlar, genellikle onarım mekanizması tarafından gecikmeden yapıştırılır. Fakat birden fazla kırılma ortaya çıkar ya da kanserle ilişkili proteinin inaktivasyonu sonucu DNA çift zincir kırığı onarım sistemi bozursa, onarım mekanizmaları birbirine yapışma eğiliminde olan iki ucu birbirinden ayırt edemez ve yanlış uçların birbirine yapıştırılma olasılığı ortaya çıkar. X ışınları hücre döngüsünün herhangi bir döneminde doza bağlı doğrusal biçimde çift zincirli kırıkları artırır fakat kardeş kromatid yer değiştirmelerinde bir değişiklik yapmaz. Bunun tersine kimyasal mutajenler S fazına bağımlıdır, kromatid kırılmaları ve yer değiştirme anormalliklerinden çok kardeş kromatid yer değiştirmelerine neden olurlar. Kromozom kırıkları rastgele dağılmamıştır ve tüm translokasyonlar için kendiliğinden mutasyon hızı 1000 gamette birdir. Hem somatik hem de eşey hücrelerinde kromozom anomalilerinin çoğu rekombinasyon hatalarından kaynaklanır. Tekrarlayan DNA bölgelerinde yanlış eşleşmeler görülebilir, bu eşit olmayan çaprazlaşmalara yol açar ve duplikasyonlar ya da delesyonlarla sonuçlanır. Aynı zamanda homolog olmayan kromozomların homolog bölgeleri arasındaki sinapsis, homolog olmayan kromozomların yanlışlık ile rekombinasyonuna ve kromozom yeniden düzenlenmelerine yol açar. Allelik olmayan homolog rekombinasyon bölgeleri (NAHR), bölgeye özgü düşük kopya sayılı tekrarlar ile karakterizedir. Sonuçta yeniden düzenleme kırık noktaları, %97 homoloji gösteren segmental duplikasyonlar, retrotranspozonlar, kopya sayısı varyantları ve diğer duplikasyonlarda meydana gelme, perisentromerik ve subtelomerik kromozom bölgelerinde olma eğilimindedir. En sık yapısal kromozom anomalileri NAHR bölgelerinde bulunur. Homolog olmayan uç birleşmelerine ve sentromer yer değiştirmeleri daha seyrek rastlanır (Tobias ve ark., 2014).

Yapısal kromozom anomalileri, translokasyonlar, delesyonlar, halka kromozomlar, duplikasyonlar, inversiyonlar, izokromozomlar ve belirteç kromozomlar olarak alt gruplara ayrılırlar.

2.15.3.1. Translokasyon

Translokasyon, bir kromozom parçasının genomda yeni bir bölgeye taşınmasıdır (Klug ve Cummings, 2003). Translokasyonda homolog olmayan kromozomlarda, kromozom parçaları yer değiştirir. Bu şekildeki translokasyona Resiprokal Translokasyon da denir. Farklı homolog çiftlerine ait kromozomların birbirine temas etmesi, bu temas noktasında bir kopmaya neden olabilir ve kopan parçalar translokasyon meydana getirerek birleşebilirler. Aynı zamanda bir kromozomdan kopan bir parçanın, homologu olmayan başka bir kromozomun ucuna yapışması ile meydana gelen Basit Translokasyonlar ve yine bir kromozomdan kopan bir parçanın bu defa homologu olmayan kromozomun içerisinde meydana gelen kırılmış bir bölgeye yapışması şeklindeki, yer değiştirme tipindeki translokasyonlarda mevcuttur. Bunlar içerisinde en yaygın olanı Resiprokal Translokasyondur. Translokasyonlar, homozigot ya da heterozigot olabilir. Homozigot Translokasyonlarda eğer sentromerde bir kayıp yoksa eşleşmeler normal homozigotlardaki gibi olur ve sonuçta bir genetik bilgi kaybı ve bir anormallik ortaya çıkmaz. Heterozigot Translokasyonlarda ise eşleşme ve ayrılmalar birbirlerinden farklılıklar gösterirler (Kuru ve Ergene, 2011). Translokasyon işlemi her iki kromozomun da kopmasını ve yanlış bir biçimde onarılmasını ya da mayoz sırasında homolog olmayan kromozomların yanlış rekombinasyonunu gerektirir. Sonuçta bu işlem etkisiz DNA kaybına yol açar ya da genler üzerinde bozulmaya neden olmaz. Klinik olarak bireyler normaldir ve translokasyon dengelidir fakat translokasyon taşıyıcıları kromozomal olarak dengesiz çocuklar üretme riski taşırlar. Translokasyonlar üç tipte incelenir; Resiprokal Tip, Robertsonian Tip, İnsersiyonal Tip (Tobias ve ark., 2014).

2.15.3.1.1. Resiprokal Translokasyon

Resiprokal translokasyonda homolog olmayan iki kromozomun parçaları karşılıklı olarak yer değiştirilir. Bu olay gerçekleşirken homolog olmayan iki kromozom kolu değiş tokuş için birbirine yakınlaşır. Değiş tokuş kromozomun içindeki parçaları içeriyorsa, her iki kromozomda ikişer kırık olmak üzere dört kırılma noktası oluşur. Resiprokal translokasyonda genetik bilgi kaybedilmez ya da

kazanılmaz, genetik bilgi yeniden düzenlenir. Translokasyonu taşıyan bireylerin yaşayabilirliğini doğrudan etkilemez. Pozisyon etkisiyle bazı genler diğer genlere göre yeni bir sıralamada dizilebilir, bu değiş tokuş yeni bir genetik bağlantı ilişkisi (linkaj) meydana getirebilir. Resiprokal translokasyonu heterozigot olarak taşıyan homolog kromozomlar, mayozda uygunsuz sinaps yapısı oluştururlar ve bu eşleşme sonucu haç benzeri bir konfigürasyon ortaya çıkar. Çapraz biçimli bu kuadrivalanlar (dörtlüler) daha sonra birbirlerini kiazmalarla tutan bir halka ya da zincir biçimine dönüşür. Anafazda bu dört kromozom iki yavru hücreye bölünerek her bir durumda 14 farklı gamet görülebilir. Bu ikiye, iki ayrılma olasılıklarından altı tanesi incelendiğinde yalnızca bir gamet normal ve biri de dengeli translokasyondur, diğer dört olasılıkta farklı miktarlarda dengesizlik taşıyan gametler oluşur. Bu dengesizlikler çok sayıda geni içerir ve etkilenen embriyo düşükle sonuçlanır ya da öğrenme güçlüğü ve çok sayıda malformasyonla yaşayabilir. Ondört olası gametin sekizinde üçe-bir ayrılmalar oluşabilir, fakat bu durumda kromozom düzensizliği çok büyüktür, erken spontan düşüklere gelişebilir. Bu translokasyon taşıyıcısının canlı çocukları arasındaki oranlar, 1 normal:1 dengeli:4 dengesiz olabilir. Dengesiz fetüslerin bir bölümü düştüğünden, dengesiz translokasyonlu çocuklara sahip olma oranı, gerçekte beklenenden daha düşüktür (Tobias ve ark., 2014).

2.15.3.1.2. Robertsonian Translokasyon

Homolog olmayan iki akrosentrik kromozomun (13, 14, 15, 21 ve 22) kısa kollarının en ucunda kırıklar oluşmaktadır. Küçük asentrik parçacıklar kaybolurken, büyük kromozomal segmentler sentromerik bölgelerinden kaynaşarak, daha büyük yeni submetasentrik ya da metasentrik kromozom oluştururlar. Bunlar, insanlarda en sık rastlanan kromozomal yeniden düzenlenmelerdir. Ailesel ya da kalıtsal Down Sendromuna böyle bir translokasyon neden olmaktadır. Ailesel Down sendromunda ebeveynlerden birinde 14/21 D/G translokasyonu vardır. Ebeveynlerden birinde G - grubu kromozom 21 'in büyük bir bölümü translokasyonla D-grubu kromozom 14'ün bir ucuna taşınmaktadır.45 kromozoma sahip olmasına rağmen bu birey normaldir. Mayozda, bireyin gametlerinin dörtte birinde kromozom 21'in iki kopyası bulunmaktadır; biri normal kromozom ve diğeri büyük bir kısmı kromozom 14'e taşınmış olan kromozomdur. Böyle bir gamet standart haploit bir gametle döllenirse oluşan zigot 46 kromozoma sahiptir, fakat kromozom 21'in üç kopyası

bulunmaktadır. Bu bireylerde Down Sendromu görülür. Yaşamlarını sürdürmekte olan diğer çocuklarda ya standart diploid gamet bulunur ya da ebeveynde olduğu gibi dengeli translokasyon vardır (Klug ve Cummings, 2003).

2.15.3.1.3. İnsersiyonel Translokasyon

İnsersiyonel translokasyonda bir ya da iki kromozomda üç kırık oluşması gerekir. Bu, iki kromozom arasında gerçekleşirse birinin bir segmentinde intersitisyel bir delesyona, bir diğerinin ucunda da bir eklenmeye yol açar. Dengeli taşıyıcılar sağlıklıdır ancak ya bir delesyon ya da bir duplikasyon taşıyan çocukları olabilir fakat çocukta hem duplikasyon hem de delesyon olamaz (Tobias ve ark., 2014).

2.15.3.2. İnversiyon

İnversiyon, iki farklı noktada birer kırık ile bir kromozomal segmentin 180 derecelik yön değişikliği ve bunu takiben ters dönen segmentin yeniden birleşmesi durumudur. Kopan segment ters dönmüş olarak eski yerine yapışır. Genetik bilgi kaybı olmaz fakat orijinal kromozomda genlerin dizilişi ABCDEFG şeklinde olduğu halde, inversiyon neticesinde ABCFEDG halini alırlar. Eğer sentromer kopan parçanın üzerinde ise bu tip inversiyona Perisentrik inversiyon, parçanın üzerinde değilse Parasentrik inversiyon denir. Eğer inversiyon homolog kromozomlardan yalnız birinde meydana gelmişse buna heterozigot inversiyon, her ikisinde aynı anda meydana gelmişse buna da homozigot inversiyon denir. Mayoz bölünme sırasında oluşan kardeş kromatidleri içermeyen heterozigot inversiyon tetratında, eğer tek bir crossing-over meydana gelirse, bu kromatidlerin ayrılması sonucunda iki parental ve iki de rekombinant kromatid ortaya çıkar. Bu rekombinant kromatidlerden birisinde iki sentromer bulunur ve bu nedenle Disentrik olarak, sentromer taşımayan kromatid ise Asentrik olarak isimlendirilir. Anafaz evresinde Asentrik kromatid herhangi bir kutba çekilir veya kaybolur. Fakat Disentrik kromatid iki sentromeri nedeniyle her iki kutba doğru da çekilir. İki yöne çekilme nedeniyle sitolojik olarak saptanabilen Disentrik köprüler meydana gelir ve bu köprünün kopması sonucunda kromatidin bir parçası bir kutba, kalan parçasıda karşı kutba çekilir. Bu şekildeki rekombinant kromatidleri taşıyan gametlerin meydana getirecekleri zigotlar genellikle anormal bireyleri oluştururlar ya da letal etki yaparlar. Heterozigot inversiyonlar ise fenotipte yeni özelliklerin ortaya çıkmasına, fertilitenin azalmasına yol açarlar. İnversiyonla sırası değişen genler, pozisyon etkisi denen bir olaya yol açabilirler. Bir

genin etkisinin ortaya çıkmasında komşu olarak bulunan genlerin büyük rolü vardır. İnversiyonla taşınan gen, komşu olduğu genin etkisini azaltabilir. Bazende inversiyonla ortaya çıkan yeni gen dizilişi, canlının daha dayanıklı olmasına neden olabilmektedir (Kuru ve Ergene, 2011).

2.15.3.3. Delesyon

Kromozomun herhangi bir bölümünün kaybı olan delesyonlar, iki kırılma noktası arasından bir bölümün çıkması (interstisyel delesyonlar), eşit olmayan çaprazlaşmaların sonucu olarak, bir parental translokasyonun sonucu olarak ya da bir terminal delesyon sonucu olarak ortaya çıkabilir. Terminal delesyon sonucu ortaya çıkan delesyonda, delesyon proksimal olarak telomer dizisiyle homolog olan bir bölgeye ulaşıncaya kadar devam eder ve telomeraz enzimi yeni bir telomer sentezleyebilir, sonunda delesyonu durdurur. Delesyonda kopan bölümün sentromeri yoktur ve bir sonraki hücre bölünmesinde kaybolur. Bir kromozomdaki gözle görülebilir en küçük kayıp 4 Mb olduğu için, görülebilir delesyonu olan bireyler çok sayıda komşu gen için monozomik olarak değerlendirilir ve otozomal delesyonu olanlarda öğrenme güçlüğü ve çoklu konjenital malformasyonlar sıktır. Işık mikroskopunun çözünürlük sınırına yakın olan boyuttaki delesyonlar mikrodelesyon olarak isimlendirilir (Tobias ve ark., 2014). Kromozomların kırılan parçalarından sentromeri taşıyan parça hücre bölündüğünde hücre içinde korunur, sentromeri taşımayan parça ise; mitoz ya da mayoz sırasında normal kromozomun delesyon taşıyan homoloğu ile sinaps yapması için, delesyona uğrayan parçanın karşısındaki bölümünde halkaya benzer bir yapı oluşturur. Bu oluşan yapıya kompensasyon halkası denir. Delesyon çok büyük ve genetik bilgi kaybı fazla ise sonuç ölümcüldür (Klug ve Cummings, 2003).

2.15.3.4. Duplikasyon

Duplikasyon bir kromozomun belli bir kısmındaki genleri iki veya daha fazla içermesine denir. Duplikasyon homolog kromozomların herhangi bir noktada birbirine temas etmesinden sonra o noktada bir kopma olursa meydana gelir. Böylece homolog kromozomlar arasında eşit olmayan bir crossing-over oluşur. Duplikasyon sonucunda bir duplikasyonlu, bir de delesyonlu kromozomlar ortaya çıkar ve duplikasyonlu kromozomun boyu diğerinden daha uzundur. Duplikasyonlu bir kromozom ile onun normal homoloğu arasında mayoz bölünmede meydana gelen

eşleşme sırasında, duplikasyonlu olan kısım tıpkı heterozigot delesyonda olduğu gibi dışı doğru bir lob oluşturur. Duplikasyonlar genellikle letal olmayıp, çoğunlukla fenotipler üzerinde önemli değişikliklere yol açarlar. İnversiyonda olduğu gibi burada da genlerin pozisyon etkisi görülür (Kuru ve Ergene, 2011). Bir duplikasyon translokasyon, inversiyon ya da izokromozomu olan olan bir ebeveyndeki mayotik bir olay sonucu da ortaya çıkabilir. Delesyonlardan daha çok karşılaşılan duplikasyonlar onlardan daha az zararlı kromozomal anomalilerdir. Sonuçta moleküler düzeydeki küçük duplikasyonlar evrim sırasında genlerin çeşitlendirilmesine izin vermede önemli rol oynayabilirler (Tobias ve ark., 2014).

2.15.3.5. İzokromozom

Bir izokromozom, bir kolunda delesyon, diğer kolunda duplikasyon olan anormal bir kromozomdur. İzokromozom hücre bölünmesi sırasında, sentromerin transvers bölünmesinden ya da bir izokromatidin sentromerin üzerinden kırılması ve füzyonuyla oluşur. Canlı doğumlarda en sık görülen izokromozom X'in uzun kolunun bir izokromozomudur (i(xq)). Bu, kısa kolda monozomiye, uzun kolda trizomiye neden olarak Turner sendromuna yol açar. Canlı doğumlarda Y izokromozomları da görülür, fakat diğer kromozomlarda oluşan izokromozomlar genellikle erken kendiliğinden düşükle sonuçlanır, bu durumla ilgili istisnalar ise 9 ve 12. kromozomun kısa kollarında görülenlerdir. Çoğu zaman izokromozomlar disentriktir ama sentromerlerden biri işlevsel değildir, bu yüzden hücre bölünmesi sırasında kromozomlar normal olarak ayrılabilir (Tobias ve ark.,2014).

2.15.3.6. Ring Kromozom

Ring ya da halka kromozom iki kırıktan sonra, her iki uçlarda kayıp ve onu takiben yeni oluşan uçların birleşmesi ile oluşur. Sıklıkla X kromozomunda görülen bu anomali dengesizdir. Halka kromozom 46. kromozomda oluştuğunda delesyonlara yol açar.Halka kromozom 47. kromozomda oluştuğunda ise trizomilere yol açar. Halka kromozomlar çoğunlukla kalıtsal değildirler ve nadir görülürler. Halka kromozomların %90'ı maternal kaynaklıdır (Gardner ve Sutherland GR, 1996). Ring kromozomda kırık noktaları, delesyon segmentinin büyüklüğü ve mozaizizm, klinik fenotipi etkilemektedir (Uysal 2014). Otozomal kromozomda oluşan ring kromozomda ağır bir klinik tablo vardır. Buna karşın cinsiyet kromozomları ile ilgili olduğunda ise tablo daha hafiftir.

2.15.3.7. Disentrik Kromozom

Nadir görülen bu anomalide iki sentromerli değişik yapıya sahip bir kromozom vardır. Sentromerin birinin aktif olmaması durumunda psödodisentrik kromozom oluşabilir. Aynı zamanda bu kromozom çekilme sırasında, kutuplara uyumlu bir şekilde gitme olduğu durumdada görülebilir (Gersen ve Keagle, 2005). En fazla akrosentrik ve cinsiyet kromozomlarında görülür. Disentrik kromozomların çoğu robertsonian translokasyonlarla ilişkilidir.

2.15.3.8. Marker Kromozom

Rutin karyotipi sırasında belirlenen küçük, metasentrik parçaların bazıları aileseldir ve bir ebeveyn ya da atada mayoz sırasında çoğunlukla 15. kromozomun kısa kolunu içeren satellit kromozomlar arasında bir Robertsonian tipi translokasyondan kaynaklanır. Belirlenen marker kromozom sadece tekrarlayan ve ribozomal DNA içerdiği için klinik bir sonuç oluşturmaz. Transkripte edilen bir geni nadiren içerebilirler, böyle bir durumda bir bozuklukla ilişkisi olabilir.

2.15.4. Sayısal Kromozom Anomalileri

Normalde insan somatik hücreleri 46 kromozom içerir ve gametlerde bulunan 23 haploid sayısının iki katı olduğu için, diploid olarak isimlendirilir. Haploid sayının tam katı olan ve diploid sayıyı aşan kromozom sayısı poliploidi olarak adlandırılır. Haploid sayının tam katı sayıda olmamasına ise anöploidi adı verilir (Tobias ve ark., 2014).

2.15.4.1. Anöploidi

Anöploidi genellikle eşlenmiş kromozomların ya da kardeş kromatidlerin anafazda ayrılamamasından kaynaklanır. Bazen de bir kromozomun anafazda ayrılamamasından, geri kalmasından kaynaklanabilir. Bu iki mekanizmaya bağlı olarak, biri bir kromozomun fazladan bir kopyasını içeren (trizomi), diğeri ise sadece bir kromozomu olan (monozomi) iki hücre oluşur. Mayotik ayrılmamanın nedeni belli değildir, fakat anne yaşı büyüdükçe, annede hipotiroidizm varsa, ışın alma veya viral enfeksiyonlara bağlı olarak ya da ailesel eğilim sonucu oluşma olasılığı artar. Mayotik ayrılmama rekombinasyon frekansının azalmasıyla ilişkilidir ama bunun nedensel bir ilişki olup olmadığı bilinmemektedir. Mitotik ayrılmamasının nedeni de bilinmemektedir ama ya kinetokor mikrotübül bağlanmasında ya da içcik yapısı kontrol noktasında yer alan proteinlerin ifadesinin değişmesinin sonucu olabileceği

düşünülmektedir. 13, 18, 21. kromozom trizomileri interfazda yapılan floresan in-situ hibridizasyon (FISH) tekniği ile ya da kantitatif floresan polimeraz zincir reaksiyonu (QF-PZR) ile tanımlanabilir. Anöploidideki ayrılmama birinci mayotik bölünme sırasında oluşursa fazladan kromozomu olan gamet o kromozomun her iki homologunu da taşırlar, eğer ikinci mayoz bölünme sırasında ortaya çıkarsa normal ve fazladan kromozomlar aynı olurlar. Ayrılmamanın nedeni, bir lokustaki iki allele bir ebeveynin katkıda bulunmasıyla ya da kromozomal kalıtımlarının veya DNA polimorfizmlerinin analiziyle belirlenebilir. Birinci mayozda ana-babadan gelen homologların sinapsinin tümüyle yokluğu durumunda anöploidiye yol açabilir ve parental lokuslar arasında rekombinasyonun hiç olmamasıyla kendini gösterir. Mitotik hücre bölünmesi sırasında ortaya çıkan anöploidi bir mozaiikle yani tek bir zigottan iki ya da daha fazla farklı kromozom yapısı olan hücre soyları taşıyan bir bireyle sonuçlanabilir (Tobias ve ark., 2014).

2.15.4.2. Poliploidi

Kromozomların bir tam set daha fazla olduğu bir durumda toplam kromozom sayısı 69 olur ve bu triploidi olarak isimlendirilir. Bu olay genellikle bir yumurtanın iki spermle döllenmesinden (dispermi) ya da yumurta ya da spermin olgunlaşma bölünmelerinden birindeki başarısızlıktan kaynaklanır. Böyle bir durumda çoğu kez düşükle sonuçlanan triploid bir fetüsün kromozom formülü, fazladan kromozom setinin kökenine bağlı olarak 69,XXY (en sık), 69,XXX ya da 69,XYY olabilir. Tetraploidi ya da haploid sayının dört katı sayı genellikle birinci zigotik bölünmenin gerçekleşmemesine bağlıdır. Poliploid hücrelerin bir kısmı normal olarak kemik iliğindeki hücrelerde oluşur, megakaryositler genellikle haploid sayının 8-16 katı kromozom içerir. Yenilenen karaciğerde ve diğer dokularda tetraploid hücrelerin bulunması normal bir özelliktir (Tobias ve ark., 2014).

2.16. Kompleks Kromozom Anomalileri

Kromozom anomalisi en az 3 kırık noktası ile birlikte iki veya daha çok kromozom anomalisini içeriyorsa kompleks kromozom anomalileri (CCR: complex chromosomal rearrangements) olarak tariflenir (Pai ve ark.,1980). CCR'ların çoğu spermatogenez sırasında de novo olarak gelişmektedir. Ailesel olgularda ise sıklıkla maternal kalıtım saptanmaktadır (Gardner ve Sutherland, 2004). CCR'ler resiprokal

distal veya intersisyel segmentleri içerebilir. Bu anomalilerde aynı kromozom üzerinde hem translokasyon hem de inversiyon bulunabilir.

2.17. Mozaisizm

Mozaik, tek zigotta iki ya da daha fazla hücre soyunun bulunduğu bir bireydir. Trizomi 21 hastalarının yaklaşık %1'i normal ve trizomik soylu mozaiklerdir. Mozaisizm döllenmeden sonra ortaya çıkar. İlk oluşan zigot genellikle trizomi 21'e sahiptir, normal hücre soyu bundan sonraki mitozda anafaz gecikmesiyle oluşur. Trizomik hücre soyu, zigot normal olarak oluşup, sonraki mitoz sırasında ayrılamama ile de seyrek olarak oluşur. Böyle bir durumda monozomi 21 olan bir hücre serisi de oluşur ama bu seri kaybolmaya eğilimlidir. Normal hücre serisinin varlığı, klinik görünümü düzeltmeye eğilimlidir ve eğer anormal hücre serisi sadece eşey hücrelerinde bulunuyorsa (gonodal mozaik), normal görünen bir ebeveyn anormal çocuk sahibi olma açısından yüksek risk taşıyabilir. Kimerik, iki ayrı zigottan oluşan hücre soyu taşıyan bir bireydir. Bu fraternal ikiz zigotların erken dönemde füzyonu, yumurta ve bir polar cismin çift döllenmesi ya da daha sık olarak dizigotik ikizlerde hemopoetik kök hücrelerinin utero değişimi ile ortaya çıkabilir. Anneden ve babadan gelen allellerin çift katkısı ile iki hücre serisinde gösterilebilirse kimerizm doğrulanır. Normalde anne babanın her biri her otozom çiftinin ve bir cinsiyet kromozom çiftinin birini sağlar, ancak bazen bir otozomun her iki alleli de bir ebeveynden gelir ve diğer ebeveynden gelen homolog kaybolur. Bu durum, eğer zigot bir kromozom için trizomikse ve farklı ebeveynden gelen homolog kromozom hücre bölünmesinin erken bir aşamasında ,anafaz gecikmesi sırasında zigottan kaybolursa ortaya çıkabilir. Trizomi ilk mayoz bölünme sırasındaki ayrılamamadan kaynaklanıyorsa, fazladan kromozomu içeren gamet ,bir ebeveyndeki homolog iki kopyayı içerir. Fertilizasyondan sonra trizomik takılma ile bu kromozomun diğer ebeveynin gametinde bulunan üçüncü kopyası kaybolursa, hastada uniparental dizomi oluşur. Trizomi ikinci mayoz bölünme sırasındaki ayrılamamadan kaynaklanırsa dizomik gametteki iki homolog aynı olur ve hastada trizomik takılmadan sonra oluşan durumda ise , uniparental izodizomi oluşur. Uniparental dizomi ve izodizomi normal karyotipi ile sonuçlanır, DNA belirteç analizi ile belirlenebilir. Klinik sonuçları belli kromozom bölgelerinin, bu bölgelerde allellerin

ebeveyne özgü ifadesinin sonucu olarak genomik imprintinginden kaynaklanır (Tobias ve ark, 2014).

2.18. Kromozom Analiz Yöntemleri

2.18.1. Sitogenetik Yöntemler

2.18.1.1. Metafaz Eldesi–Kısa Süreli Hücre Kültürleri

Mitoz fazında kromozomlar kısaltmaları ile birlikte mikroskopik olarak değerlendirilirler. Postnatal kromozom analizlerinde lenfosit kültürü metafaz eldesinde kullanılabilir. Aynı zamanda bu kültürler fetal kord kanı örneklerinde de uygulanır. Bir lenfosit kültürü için yaklaşık 0.5 ml periferik kana ihtiyaç vardır. Kültürdeki hücrelerin üremesini engelleyecek olan pıhtılaşmayı engellemek için 1-2 ml heparin ilave edilir. Heparin kan oranı yaklaşık 1/20'dir. Lenfosit kültürü, iki tur hücre bölünmesi için 37°C'de yaklaşık 72 saat bekletilir. Mitoza ulaşan hücrelere analizden yaklaşık 2 saat önce 70-71. saatte iğ ipliklerinin şekillenmesini engelleyen ve metafazda ki hücrelerin oransal artışını sağlayan kolsemid ilave edilir. Daha sonra süspansiyon santrifüj edilir. Hipotonik potasyum klorür solüsyonu (KCl, 0.075 molar) ilave edilerek 20 dakika beklenir. Takiben hücreler Carnoy fiksatif ile (3 metanol: 1 asetik asit solüsyonu) fikse edilir. Genellikle fiksatif 4-6 kez değiştirilir ve santrifüje edilir. Fikse edilmiş hücreler pipetle alınır ve mikroskopik analiz için kurutularak hazır hale gelir (Uysal 2014, Tekkuş 2016).

2.18.1.2. Kromozom Bantlama Teknikleri

Bantlama tekniklerinin ortaya çıkışı sitogenetik gelişimindeki dönüm noktalarından biridir. Her metafaz kromozomu boyunca enine açık ve koyu bantların özgül paternlerini oluşturmak için birçok teknik geliştirilmiştir. Buna bantlama paternleri denir. En sık kullanılan Giemsa (G) bantlamadır. Diğer band tipleri ise Q bantlar (kinakrin ile indüklemeye), reverse (R) bantlama (G'nin tersi), C bantlar (sentromerik konstitütif heterokromatin), T bantlar (telomerik) ve diğer tekniklerdir. Bu yöntemler kromozomların belirli bölgelerinin daha iyi tanımlanmasını sağlar (Dündar 2016).

2.18.1.3. G Bantlama

G bantlama en yaygın kullanılan bantlama tekniğidir. Metafaz kromozomlarının tanımlanması için kullanılan band paternidir. Giemsa boyaması sonrası tekrarlanan yıkamalarla partiküllerin uzaklaştırılması sonucu yoğun ve gevşek bölgeler

arasındaki G bantlarının ortaya çıkması esasına dayalıdır. Giemsa boyama öncesinde denatürasyon ile DNA'nın histon/nonhiston kılıfı uzaklaştırılır. G pozitif bölgelerin aktif gen içeriği azdır. Klinik öneme sahip olan G negatif bölgelerdir.

2.18.1.4. Karyotip Analizi ve Standartları

Her kromozom özgün bant kalıbına sahiptir ve homolog kromozom çiftleri aynı bant kalıbını gösterir. Homologlar arasında ve normal kalıp ile bu bant kalıbının karşılaştırılmasıyla kromozom ve karyotip analizi yapılır. İdiyogramlar bantlanmış kromozomların standardize edildiği haritalardır. "International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature, ISCN" sistemi insan kromozomlarının bantlamalarıyla tanımlanmasına olanak sağlar. Bu sistemel kromozomun uzun ve kısa kolunda bulunan bantlar sentromerden telomere doğru numaralandırılır. Ara bantlar kromozom boyu uzadıkça görünür hale gelir ve ikinci basamak olarak numaralanırlar.

2.18.2. Moleküler Sitogenetik Yöntemler

Moleküler ve sitogenetik yaklaşımların birleşimi olan moleküler sitogenetik, rutin kromozom analizinin hem kapsamını hemde kesinliğini belirgin şekilde genişletmiştir. Prometafaz bantlama olarak da bilinen yüksek çözünürlükte bantlama (High Resolution Banding), özellikle bir kromozomda zor farkedilen yapısal bir bozukluktan kuşulanıldığında kullanışlıdır. Problar ise (<3 Mb tek zincirli DNA molekülleri) küçük anomalilerin tüm genomda incelenmesini sağlarlar.

2.18.2.1. Flouresan In Situ Hibridizasyon (FISH)

Duyarlı moleküler yöntemler her bir kromozomun DNA içeriklerine göre mikroskop altında tanımlanabilmesine olanak sağlar. Yöntemin ilkesi, çift iplikli DNA'nın ısıtılarak denatüre edilmesi ile tek iplikli DNA'nın oluşumuna dayanmaktadır. Soğutmayla ayrılan tek iplikler kendi tamamlayıcı zincirleriyle yeniden birleşirler. Eğer uygun biçimde işaretlenmiş bir DNA prob bir mikroskop lamı üzerinde denatüre edilmiş kromozomlar üzerine eklenirse, işaretli DNA dizilerinden bazıları kromozom üzerindeki kendi tamamlayıcı dizisine bağlanır. Mikroskop altında işaretli DNA'nın belirlenmesi tamamlayıcı dizinin kromozom üzerinde nerede olduğunu gösterir. DNA işaretleme amacıyla başlangıçta radyoaktif izotoplar kullanılmış, ancak bunlar giderek biyotin gibi isotopik olmayan radyoaktif olmayan işaretlerle yer değiştirmiştir. Radyoaktif olmayan bu işaretler, streptavidin

gibi bir florokromla eşleşerek tanınabilmektedir. Alternatif olarak bir nükleotidle eşleşebilen bir florokrom DNA probunun hazırlanması sırasında kullanılabilir. Floresans in situ hibridizasyon (FISH) kromozom bozukluklarının tanısında yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. FISH hastalıkla ilişkili kromozomal bölgelerin delesyonlarının tanısında faydalı bir yöntem olarak günümüzde kullanılmaktadır. Çoklu ligasyona bağlı olarak prob çoğaltılması (MLPA) DNA analiz tekniği özgül delesyonların tanımlanabileceği ek bir yöntemdir, fakat metafaz kromozomlarını değil DNA izolatlarını kullanmaktadır. FISH günümüzde klinik olarak implantasyon öncesi genetik tanı (PGD) fetüsün cinsiyetini belirlemek ve X'e bağlı çekinik genetik bir sorun varsa ya da görünürde dengeli bir parental kromozom translokasyonu varsa dengesiz translokasyon ürünlerini belirlemek amacıyla giderek daha sık kullanılmaktadır. Klinik fenotipe sahip bireylerde ve dengeli bir translokasyonu olan bireylerde özgül kırılma noktasının yerini bulabilmek için FISH'i gerçekleştirirken, bakteriyel yapay kromozom (BAC) prob kullanılması yararlı bir klinik araştırma tekniğidir. Kırılma noktasını kapsayan BAC tanımlandıktan sonra veri tabanı bilgilerini kullanarak soruna yol açan gen adayları tanımlanabilmektedir. Bu araştırma tekniği ile 8. kromozom üzerinde bulunan CHD7 geninin kolobomata, koanal atrezi, gelişme gecikmesi ve kalp ve kulak malformasyonları gösteren bir sendrom olan CHARGE sendromunun önemli bir nedeni olduğunu doğrulamak için kullanılmıştır. Akım taramalarından ya da mikroparçalara ayrılmış kromozomlardan elde edilen kromozoma özgü çoklu DNA parçalarından oluşan kompleks DNA problemleri tüm bir kromozomu boyamak için kullanılmaktadır. Çok renkli FISH (M-FISH) bu işlemin değiştirilmiş bir biçimidir, bu yöntemde farklı renklerdeki florokromlarla kombinasyonlar kullanılarak tüm kromozomların farklı renklere boyanmasına, bir hibridizasyonda tüm karyotipin analiz edilmesine olanak tanımaktadır. DNA fiber FISH (DNA fibre FISH); en yüksek çözünürlüğe sahip mikroskopik kromozom analizi olarak, elementer kromozom ipliğinin kromozom yapısı içinde bağlı oldukları proteinlerinden ayrılmasını sağlayan bir tekniktir. Birkaç megabaz uzunluktaki aşırı uzatılmış iplikler deterjanlar ya da enzimler kullanılarak kromatinin dekondeksasyonu ile elde edilebilmektedir. DNA problemleri, FISH ile mikroskop lamı üzerinde fikse edilen bu ipliklere hibridize edildiğinde, 5 kb'den küçük diziler izlenebilmektedir. Bu şekildeki

iplik preparatları, sentromerik ya da diğer tip heterokromatin bileşenlerinin sıralamasını ve düzenleniş biçimini belirlemede ve yüksek çözünürlüklü gen haritalamasında faydalı olmaktadır (Tobias ve ark, 2014).

2.18.2.2. Prob Çeşitleri

Kromozom bölgesine veya hedef kromozoma ve kullanım amacına göre farklı prob çeşitleri vardır. Bunlar aşağıdaki gibidir;

2.18.2.2.1. Tüm Kromozom Boyama Problemleri

Kromozomun farklı bölgelerine özgün DNA dizilerinden oluşturulan prob karışımı ile p terminalinden q terminaline kadar boyanması sağlanır. Kromozom ya da kromozom kollarının rahatlıkla tanımlanmasını sağlayan kromozomun koluna özgü proplar ya da bant spesifik proplar bulunmaktadır (Uysal 2014).

2.18.2.2.2. Tekrarlayan Dizi Problemleri

İnsan DNA'sındaki tekrar dizileri ve satellit bölgeleri toplam genomun , %10-20'sini oluşturmaktadır. Kromozomların sentromerik ya da perisentromerik bölgelerinde 105–106 baz çifti uzunluğunda her kromozom için spesifik olan ve alfa-satellit, beta-satellit ya da diğer satellit DNA dizilerinden oluşan tekrar dizileri vardır (Manuelidis 1981). Bunlar 'sentromerik', 'beta satellit', 'klasik satellit' ve 'telomerik' proplar olarak gruplandırılır. Kromozomun sentromer bölgesi çok yoğun tekrarlayıcı DNA dizileri içerdiğinden sentromere yakın alfa-satellit propları genellikle güçlü sinyaller verirler. Monozomiler, trizomiler, cinsiyet kromozomları ve fetal anöploidilerin hızlı tanısı için kromozomların numaralandırılması kullanılır. Beta satellit proplar, perisentrik heterokromatin bölgelere, akrosentrik kromozomlara ve 9. kromozoma lokalizedir. Klasik satellit propları, AATGG tekrar dizileri ile bağlantılı olarak 1, 9 ve 16. kromozomların perisentrik heterokromatin bölgelerine ve Y kromozomunun uzun koluna özgü DNA dizilerinden oluşur (Willard 1990). Her kromozoma özgü telomerik prob bulunmaktadır ve bunlar kromozomların terminal bölgelerinin tanımlanmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda hücre yaşlanması, kromozomal yeniden düzenlemeler ve delesyonlar için bu proplar kullanılır.

2.18.2.2.3. Lokus Spesifik Prob

Di George Sendromu, Miller-Dieker Sendromu, Prader Willi/Angelman Sendromu gibi hastalıklarda mikrodelesyon ya da duplikasyonları tespit etmek ve

gen lokalizasyonunu belirlemek için kullanılan bir gen/lokus bölgesi problemleridir. Tümör genetiğinde de sıklıkla kullanılmaktadır.

2.18.2.3. MikroArray

2.18.2.3.1. Array-CGH (Karşılaştırmalı Genom Hibridizasyonu)

Normal ve anomalili genom hibridizasyonu esasına dayanan ‘karşılaştırmalı genomik hibridizasyon’ (Comperative Genomic Hybridization, CGH) yönteminde, genom boyu araştırılır. Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH)'da hasta ve kontrol grubu bireyden elde edilen DNA örnekleri farklı floresans boylarla işaretlenir. Farklı floresans boylarla işaretlenen DNA örnekleri normal metafaz kromozomları üzerinde hibridize edilir. Floresans boyların kromozomlar üzerindeki, floresans yoğunlukları arasındaki farklılıklar, genom boyundaki uzama ve kısaltmaları gösterir. Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (CGH) yönteminde, insan genomunun belirli segmentlerinden oluşturulan DNA problemleri cam lam üzerine sabitlenir, karşılaştırılacak DNA ve kontrol örnekleri farklı işaretlenerek, eş zamanlı slayt şeklinde sabitlenmiş, oligo problemler üzerinde hibridize edilir. CGH yönteminde, öncelikle kopya sayı varyantları bulunur, bulunan varyantların boyutları ile genomik segmentlerdeki kayıp ve artışlar tespit edilir ve genlerin hastalıkla ilişkisi saptanır. Aynı zamanda CGH ileri bir analiz yöntemidir (Redon R ve ark., 2006). CGH; hastanın DNA'sı ile normal kontrol DNA'sı arasındaki oldukça çok sayıda nükleotit farklılıklarını saptayan, oluşan mikrodelsiyon ve duplikasyonları tespit eden bir yöntemdir. Submikroskopik aberasyonları; bölge spesifik FISH problemleri ve yüksek rezolüsyon ile tespit eden bir yöntemdir. CGH gibi MLPA yöntemi de, bölge spesifik bir yöntem olduğundan, bu nedenle her kromozom bu yöntemle incelenemez. Array CGH, yüksek çözünürlüğü sayesinde, mikrodelsiyon, duplikasyon gibi anomalileri saptadığı için, diğer yöntemlere göre tanı şansı çok daha fazladır. Yüksek çözünürlüğüne rağmen inversiyonları, poliploidi, düşük seviye mozaizmlerini ve resiprokal translokasyonları saptayamaz. Schena ve arkadaşları karşılaştırmalı genomik hibridizasyon prensibini mikroarraylerin kullanımı ile birleştirerek kromozomal aberasyonların her bir kromozomda ayrı ayrı incelenebilmesini sağlayan array CGH yöntemini geliştirmişlerdir (Schena ve ark., 1995). Bu yöntem ile moleküler boyutta karyotipleme, kopya sayı varyantlarının ve hastalığa neden olan spesifik genlerin belirlenmesi ve kromozomal anomalinin boyutunun tespiti

yapılabilmektedir (Bejjani ve ark., 2006). Southern Blot tekniğinden temel alınan bu yeni teknikte membran yerine camın kullanılması, radyoaktivitenin yerini fluoresan işaretlerin alması ve bağlanmayı sağlayacak yöntemlerin daha hassas hale gelmesi önemli derecede avantajlar sağlamıştır.

2.18.2.3.2. Array CGH Tekniğinin Avantajları ve Dezavantajları

Dengesiz kromozomal anomalileri tespit etmede Array CGH yöntemi oldukça etkilidir. Pratikte normal olarak rapor edilen karyotip analizlerindeki gözlemlenemeyen anomaliler a-CGH yöntemiyle ortaya konulabilir. Array CGH yönteminde tek bir array CGH analiziyle yüzlerce FISH ya da MLPA testinin vereceği bilgi elde edilmektedir. Ayrıca a-CGH yönteminde bölünmüş hücrelere ihtiyaç duyulmaz (Schena ve ark., 1995).

Buna karşın Array CGH sık görülen (her 250-500 bireyde bir) dengeli inversiyon ve translokasyonları, özellikle resiprokal translokasyonları ve ring kromozomlarını yakalayamaz. Ayrıca G bantlamaya göre çok daha pahalı, emek ve tecrübe gerektiren bir yöntemdir.

DNA'daki nokta mutasyonları olan tek bir baz çifti değişikliği ile de genetik bozukluklar meydana gelebilir. Array CGH ile ortaya çıkan kopya sayı değişiklikleri fenotipik olarak normal bireylerde de saptanabilir ve array CGH, nokta mutasyonları tespit edememektedir.

2.18.2.3.3. CGH Array ve CGH+SNP Array

Kopya sayı değişiklikleri ve nötral aberasyonların genomdaki farklılıkları, karşılaştırmalı genom hibridizasyonu arrayleri (CGH) ile saptanabilir. CGH aynı zamanda delesyon ve duplikasyonların belirlenmesiyle hangi anomalilerin ortaya çıkacağını belirlemede kullanılır. Bu yöntem ayrıntılı kopya sayı varyantlarının elde edilmesi ve etiyolojisi bilinen ya da bilinmeyen durumların saptamasında kullanılan, mikroArray tipidir.

Genotip araştırmalarında, popülasyonda genetik varyasyonları belirlemek açısından özelleştirilmiş SNP (tek nükleotit polimorfizmi) arrayleri kullanılabilir. Bunlar adli tıp alanında, hastalıklara genetik yatkınlığın bulunmasında ya da DNA temelli ilaç çalışmalarında kullanılırlar (Pinkel ve ark., 2005).

2.19. Kromozom Anomali Sıklıkları

Kromozom anomalilerinin klinik bulguları, normal fenotipten çok ağır klinik etkilere kadar çok geniş bir yelpaze içerisinde dağılım gösterir. Erkeklerde, cinsiyet kromozomları ile ilgili olan kromozom anomalisi Klinefelter Sendromu (XXY), en sık olarak gözlenmektedir. Özellikle infertil erkeklerde XXY anomali oranı daha yüksek gözlenmektedir. Azospermik hastaların %11'inin ve infertil erkeklerin %3'ünün etyolojisinde Klinefelter Sendromunun rol oynadığı saptanmıştır. Klinefelter Sendromu (XXY), 1/500–1000 sıklığında görülmektedir. Hem dengeli hem de dengesiz yapısal kromozom anomaliler erkek ve kadında fertilitate problemlerine yol açabilmektedir. İnfertil erkeklerde saptanan yapısal kromozom anomali taşıyıcılık sıklığı, genel popülasyona göre altı kat daha fazla olup, %2 oranında gözlenmektedir. En sık yapısal anomaliler olarak robertsonian translokasyonları (%0.7), resiprokal translokasyonlar (%0.6) ve inversiyonlar (%0.2) gözlenir (Karkucak,2016).

2.20. İnfertil Çiftler

İnfertil çiftin değerlendirilmesi detaylı bir şekilde gerçekleştirilecek olan ilk görüşme ile başlamaktadır. Başlangıç değerlendirmenin eşlerle birlikte yapılması çok önemlidir. Görüşmede; problemin dikkatli olarak dinlenmesi, infertilitenin nedeninin belirlenmesi ve tanı basamaklarının anlatılması, planlanan işlemlerin, tedavi alternatiflerinin ve sonuçlarının tartışılması şeklinde bir yol izlenmelidir. Daha önceki gebelik varlığı, kadında ve erkekte bu dönem içerisinde anatomik ve hormonal sistemin yeterliliğini gösteren önemli bir bulgudur. Kadında ovulatuvar problemler infertilitenin sık görülen sebeplerinden biridir. İnfertilite değerlendirmesine alınan çiftlerin yarısından fazlasında erkek faktörü rol oynamaktadır. Bu nedenle çifti incelerken erkeğe ait faktörlerinde incelenmesi çok önemlidir. Ayrıca özellikle açıklanamayan infertilite olgularında infertilite etyolojisinde rol oynayan pek çok genetik hastalığın değerlendirilmesi amacıyla sitogenetikten de faydalanılmalıdır (Dündar 2016).

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Araştırmamıza 2011-2017 yıllarında, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Araştırma Hastanesine infertilite nedeniyle başvuran, 234 çift olmak üzere 468 ve ekstrasdan 1 erkek hasta dahil edildiği ve aynı zamanda 10 hastada iki tane anomali veya polimorfizm araştırıldığı için toplam 479, vaka dahil edildi (239 kadın, 240 erkek hasta olmak üzere toplam 479 kişi). Tripsin-GTG bantlama tekniği ile (metafaz safhasında) rutin periferik kan lenfosit kültürleri, elde edildi. Tüm vakaların kromozom analizleri bu yöntemle yapıldı ve kaydedildi. Retrospektif olan bu çalışmada, vakaların sitogenetik analiz sonuçları kullanıldı.

Çalışma kapsamındaki vakalara ait hasta bilgi formları, poliklinik doktoru tarafından doldurulmuştur. Aynı zamanda hastaların pedigrileri çizilmiştir. Hastanın yaşı, evlilik süresi, daha önce gebe kalıp-kalmadığı, IVF, inseminasyon tekniklerinin uygulanıp uygulanmadığı, erkek hastalar için semen analizi ve varikosel ile ilgili sorular, bayan hastalarda regl düzensizliğiyle ilgili sorular ve çiftlerin akraba evliliği durumu bilgi formlarına eklenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların kromozom analizleri yapıldıktan sonra, ileri ve spesifik kromozom analizleri için bazı hastalarda sonuçlar FISH ve MikroArray-CGH teknikleri ile korele edilmiştir.

Araştırmamız ÇOMÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29.11.2017 tarihinde alınan 2017-E.127958 nolu izni ile başlamıştır.

3.2. Sitogenetik Analiz

Tripsin-GTG bantlama tekniği kullanılarak infertil çiftlerin kromozom analizi yapıldı. Heparinli 5 cc'lik enjektörle hastaların kan örnekleri alındı. Bu örneklerin kültürleri 10 cc'lik falkon tüplerde yapıldı. İleri ve spesifik kromozom analizleri için bazı hastalarımıza, FISH veya MikroArray-CGH analizleri de yapıldı.

3.2.1. Kısa Süreli Hücre Kültürü

Tanı amacı için kromozomlar, genellikle lenfosit kültürlerinden hazırlanan metafazlarda analiz edildi. Periferik kan lenfositleri, fitohemaglutinin ile bölünmeleri uyarıldıktan sonra süspansiyon kültüründe ürerler. 3 günlük üreme sonrasında harvest işlemine alınırlar. Ardından preparat haline getirilen hücrelerde istenilen bantlama işlemi (tripsin-GTG bantlama) gerçekleştirilir.

3.2.1.1. Besiyerinin Hazırlanması

Besiyeri olarak 100 ml RPMI 1640 (Wisent Inc.) kullanıldı. Besiyeri içerisine, kültür ortamını zenginleştirmek ve kromozom elde etme başarı oranını arttırmak amacıyla 20 ml fetal dana serumu (Biological Industries), kültür ortamında hücrelerin enerji üretimi ve protein sentezi için gerekli olan 2 ml L-Glutamin, T lenfositler için mitoz uyarıcı etkisi olan 1 ml fitohemaglutinin ve profilaksi amacıyla 2 ml penisilin-streptomisin karışımı eklendi. Besiyeri hazırlandıktan sonra steril vidalı kapaklı tüplere 3 ml olacak şekilde bölündü. Vidalı kapaklı tüpler kapatılıp yavaşça karıştırıldı. Ardından 37°C' lik etüvde 72 saat boyunca inkübe edildi.

3.2.1.2. Harvest İşlemi

İnkübasyondaki kültür tüplerine 1 ml'ye 100 gr olacak şekilde kolşisin içeren ajan (kolsemid) işlenmeden yaklaşık 1,5 saat önce eklendi. Daha sonra tüpler hafif karıştırılıp tekrar 37°C' lik etüve bırakıldı. Süre sonunda (72 saat) 8 dakika boyunca kültür tüpü 1200 devirde santrifüje edildi. Takiben süpernatant kısım atıldı. Üzerine toplam hacim 10 ml olacak şekilde hipotonik (0.075 M KCL) solüsyonu (eritrositlerin parçalanmasını ve metafaz evresindeki lenfositlerin şişmesini sağlamak için) vorteks ile karıştırılarak eklendi. Tüpler 37°C'lik etüvde 50-60 dakika inkübe edildi. Daha sonra tüpler 8 dakika daha 1200 devirde santrifüje edilerek üstte kalan kısım atıldı. Ardından tüpün içerisine 0.5 ml fiksatif solüsyonu eklenerek ön-fiksasyon yapıldı. Ardından tüp vortekslendi. Fiksatif solüsyonu ile yıkama işlemi pellet berraklaşınca kadar yaklaşık 3 kez tekrarlanır. Fiksatif solüsyonu 3:1 oranında glasiyel asetik asit ve metanol karışımından meydana gelmektedir. Fiksasyon işlemi sonunda santrifüj tüpünün dibinde 0.5 ml fiksatif kalacak şekilde oluşan çökelti karıştırıldı. Ardından pastör pipeti yardımıyla bir damla alınarak hasta adının ve kodunun yazılı olduğu lam üzerine yayma işlemi gerçekleştirildi. Yayma yapılan preparatlar gece boyunca oda sıcaklığında ve ertesi gün 15 dakika 65° C hotplate üzerinde yaşlandırıldı ve ardından boyama işlemine geçildi.

3.2.1.3. GTG- Giemsa Bantlama

GTG bantlama kromozom boyunca açık ve koyu bantlar meydana getirerek her bir kromozomun kendine özgü heterokromatin bölge yoğunluğuna göre tanınabilir bantlar almasını sağlar. Böylece sayısal ve yapısal olarak kromozom incelenmesine olanak tanır. KH₂PO₄ (Phosphate Buffer Saline) içerisine 0.15 gr tripsin eklenip

karıştırılarak iyice çözülmesi sağlandı. Gurr Buffer solüsyonu, 1 litre distile suya 1 adet buffer tablet ilave edilerek hazırlandı. Solüsyon hazırlandıktan sonra toplam hacim 100 ml olacak şekilde 4 ml Giemsa boya eklenerek %4'lük Giemsa solüsyonu oluşturuldu. Yaşlandırılmış preparatlar 15-30 saniye boyunca tripsin ile muamele edildi ve ardından distile su ile yıkandı. Preparatlar taze hazırlanan %4'lük Giemsa solüsyonu içerisinde 1 dakika tutuldu. Boyadan çıkarılan preparatlar distile sudan geçirildi ve lamalar kurumaya bırakıldı.

Hazırlanan preparatlar üzerine immersiyon yağı damlatılarak 100x objektifle mikroskop altında 20 metafaz plağı olacak şekilde incelendi. Ardından görüntüler bilgisayar ortamına Cytovision programı ile kaydedildi. Anomali saptanan hastalara ileri ve spesifik FISH veya MikroArray-CGH kromozom analiz yöntemleri uygulandı.

3.2.2. Flouresan In Situ Hibridizasyon (FISH) Analizi

FISH analizi için; 0.4xSSC (Sodium Salina Citrat), 2xSSC, 20xSSC tampon çözeltileri, %70- %85- %100 etanol serileri ve 2xSSC- %0.05 Tween 20 karışımı gerekli olan solüsyonlardır.

1 litre 20xSSC tampon çözeltisi hazır olarak geldi. Bu solüsyondan distile su ile dilüsyon yapılarak 2xSSC hazırlandı. pH değerleri 7 olacak şekilde hazırlanan solüsyonlar +4°C'de saklandı. Toplam hacim 100 ml'ye tamamlanacak şekilde yine distile su ile dilüsyonla 0.4xSSC hazırlandı. 2xSSC – Tween 20 hazırlamak için 100 ml 2xSSC tampon çözeltisine 50 µl Tween-20 (Sigma) ilave edildi.

3.2.2.1. FISH Yöntemi Basamakları

Kromozom eldesi için hastanın adının ve kodunun yazılı olduğu lamalar üzerine yayma işlemi yapıldıktan sonra lamalar oda sıcaklığında kurutuldu. Ardından hücre kaybını minimuma indirmek için 2 dakika boyunca 2xSSC solüsyonunda bekletildi. Daha sonra probun etkinliğini arttırmak amacıyla iki dakikalık sürelerle %70, %85 ve %100'lük alkol serilerinde dehidratasyon yapıldı. Takiben lamalar oda sıcaklığında iyice kurutuldu.

Bundan sonra predenatürasyon aşamasına geçildi. Oluşan probdan 10 µl alındı ve 24x24 iki lamel arasında kapatıldı. Etrafa hava alımını engellemek için rubber cement yapıştırıcı sıkıldı. İçerisinde hibridizasyon solüsyonu içeren FISH problemleri (3 µl prob ile 7 µl hibridizasyon solüsyonu karışımı) lam üzerine damlatıldı. Denatüre

edilmek üzere hazır preparatlar 2 dakika süresinde 75°C'lik hotplate üzerinde bekletildi. Daha sonra içerisinde nemli gazlı bez bulunan kutuya bu preparatlar yerleştirildi. Hava akımını engellemek için kutunun etrafı parafilm ile sarıldı.

Bu kutu hibridizasyon için kutu gece boyunca 37°C'lik etüv içerisinde inkübe edildi. Hibridizasyon sonrasında her iki lamel dikkatli bir şekilde kaldırıldı. 0.4xSSC tampon çözeltisi şale yerleştirilmiş 72°C sıcaklığındaki su banyosunun içerisinde bekletildi. Ardından lam bu solüsyonun içerisine yerleştirildi ve 2 dakika bekletildi. Takiben lam tam kurumadan üzerine damlatılan 10 µl 4-6 diamino-2- phenylinodole (DAPI-Antifade) solüsyonuyla muamele edildi. Lam tekrar 24x24 mm boyutundaki lamelle hava kalmayacak şekilde kapatıldı. Floresan mikroskobu incelemesi öncesi lam kutuya tekrar konularak +4°C'de 10 - 15 dakika bekletildi. Böylece sinyallerin alım gücü artırıldı.

3.2.2.2. FISH Analizinin Görüntülenmesi ve Sayımı

Preparatlar, immersiyon yağı ile muamele edilmiş +4°C'de bekletilmiş Leica marka floresans mikroskobunda tarandı. Metafaz ve interfaz hücre görüntüleri Cytovision sistemi kullanılarak bilgisayar ortamında analiz edildi. Kromozomun belirli bölgesine özgü sinyal değerlendirilmeleri problara özgü yeşil ve kırmızı spektrum filtreleriyle yapıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada 2011-2017 seneleri arasında, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü laboratuvarına başvuruda bulunup, infertilitesi olan, 234 çift olmak üzere 468 ve ekstradan 1 erkek hasta(başvuruda bulunmayan bir hasta eşi olarak) dahil edildiği ve aynı zamanda 10 hastada iki tane anomali veya polimorfizm araştırıldığı için toplam 479, olgu dahil edildi. (239 kadın, 240 erkek hasta olmak üzere toplam 479 kişi). 2011 - 2017 seneleri arasında, kromozomal anomali gözlemlenen 30 hasta, polimorfizm gözlemlenen 89 hasta olmak üzere toplam 119 hastada, yaş ortalaması bayanlarda 30.73 (23 - 44) , yaş ortalaması erkeklerde ise 42.14 (28 - 44) olarak bulunmuştur. Hastalara yapılan kromozom analizinde, önce 72 saat süren lenfosit kültürü uygulanmış, daha sonra da geleneksel tripsin-GTG bantlama işlemi uygulanmıştır. Kromozom analizinde anomali ve polimorfizm görülen veya şüphelenen bazı hastalarımıza ileri ve spesifik kromozom analizleri için FISH ve MikroArray-CGH yöntemleri de uygulanmıştır. 2016 yılında MikroArray-CGH tekniğinin laboratuvarımızda uygulanmaya başlaması ile bazı hastalarımızda bu yöntem ileri analiz için kolaylık sağlamıştır.

ÇOMÜ Tıbbi Genetik Bölümü laboratuvarına başvuruda bulunan, infertil çiftlere uygulanan sitogenetik analizlere göre Tablo 1'de sayısal değerler oluşturulmuştur.

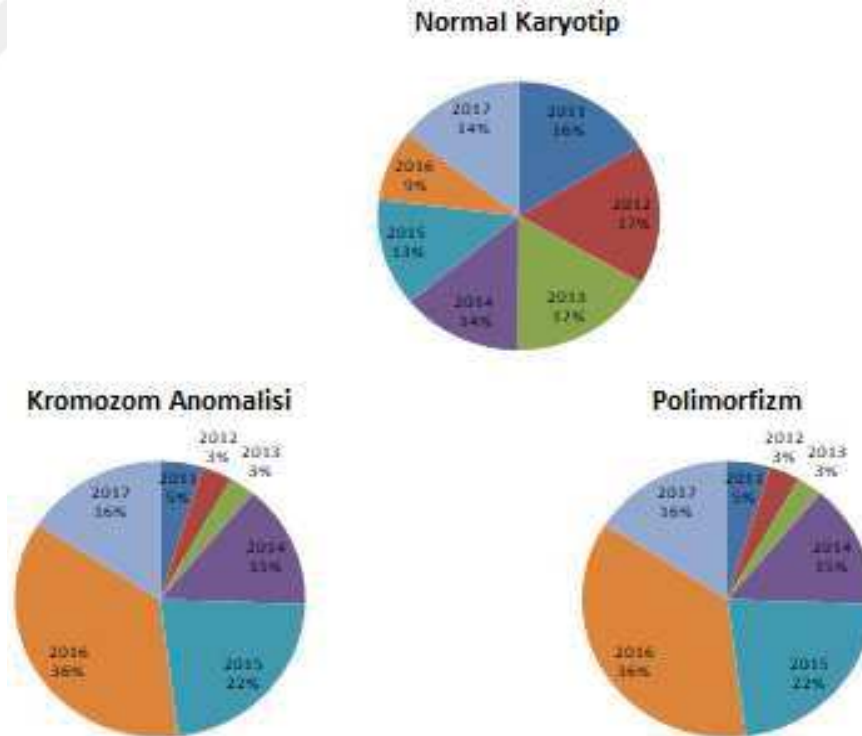
Tablo 1: Araştırma Kapsamındaki Vakaların Yıllara Göre, Kromozomal Anomali ve Polimorfizm Oranları

| Karyotip | 2011 (n:16) | 2012 (n:90) | 2013 (n:81) | 2014 (n:63) | 2015 (n:92) | 2016 (n:84) | 2017 (n:53) |
|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Normal (n/%) | 14/87.5 | 82/91.1 | 73/90.1 | 47/74.6 | 64/69.5 | 39/46.4 | 41/77.3 |
| Kromozom anomali saptanan (n/%) | 1/6.2 | 4/4.4 | 5/6.1 | 4/6.3 | 10/1 | 5/5.9 | 1/1.8 |
| Polimorfizm saptanan (n/%) | 1/6.3 | 4/4.5 | 3/3.8 | 12/19.1 | 18/29.5 | 40/47.7 | 11/20.9 |

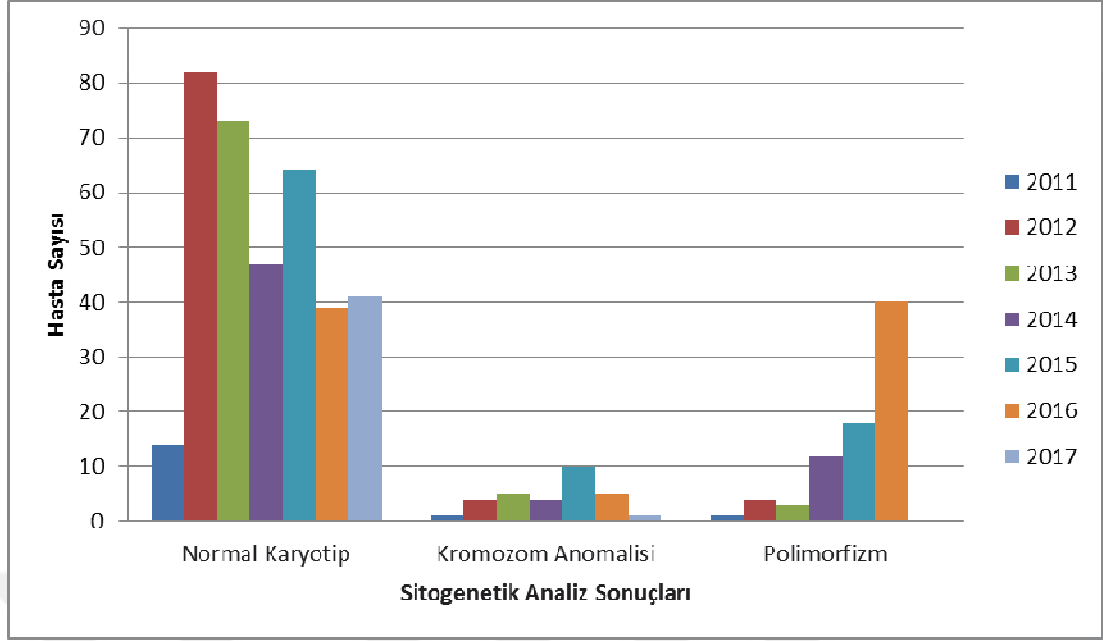
Senelere göre yapılan sitogenetik analiz sonuç verileri, tablo 1'de yer almaktadır. Bu verilere göre, sonucu normal karyotip olarak raporlanan hasta sayısı, 2011 senesinde 14, 2012 senesinde 82, 2013 senesinde 73, 2014 senesinde 47,

2015 senesinde 64, 2016 senesinde 39 ve 2017 senesinde ise; 41 'dir. Bu verilere göre, sonucu kromozom anomali olarak raporlanan hasta sayısı ; 2011 senesinde 1, 2012 senesinde 4, 2013 senesinde 5, 2014 senesinde 4, 2015 senesinde 10 ve 2016 senesinde 5, 2017 senesinde ise;1 'dir.Polimorfizm olarak raporlanan hasta sayısı ise ;2011 senesinde 1, 2012 senesinde 4, 2013 senesinde 3, 2014 senesinde 12, 2015 senesinde 18 ve 2016 senesinde 40, 2017 senesinde ise 11'dir. Kromozomal anomali tespit edilen hastalar 2011 senesinde %6.2 iken, 2012 senesinde %4.4'e düşmüş, 2013 senesinde %6.1'e yükselmiş, 2015 senesinde %1'e düşmüş, 2016 senesinde %5.9'a yükselmiş, 2017 senesinde %1.8'e düşmüştür.2014 senesi %6.3 oranla en fazla kromozomal anomali gözlemlenen yıl olmuştur. Polimorfizm tespit edilen hastalar 2011 senesinde %6.3 iken, 2012 senesinde %4.5'e düşmüş, 2013 senesinde %3.8'e düşmüş, 2014 senesinde %19.1'e yükselmiş, 2015 senesinde %29.5'e yükselmiş, 2017 senesinde %20.9'a düşmüştür. 2016 senesi %47.7 oranla en fazla polimorfizm gözlemlenen yıl olmuştur.

Hastaların sitogenetik analiz sonuçlarını içeren sayısal veriler grafik olarak da Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Araştırma Kapsamındaki İnfertil Hastalarda Görülen, Sitogenetik Anomali, Polimorfizm ve Normal Karyotipin Yıllara Göre, Hasta Sayısıyla Karşılaştırılmasını Gösteren Daire Grafiği



Şekil 2: Araştırma Kapsamındaki İnfertil Hastalarda Görülen, Sitogenetik Anomali, Polimorfizm ve Normal Karyotipin Yıllara Göre, Hasta Sayısıyla Karşılaştırılmasını Gösteren Sütun Grafiği

Hastaların sitogenetik analiz sonuçlarının sayısal değerleri grafikte belirtilmiştir. Kromozom anomalileri ve polimorfizmlerin yıllara göre artış gösterdiği, görsel olarak net bir şekilde görülmüştür. Sitogenetik analiz sonucunda anomali ve polimorfizm saptanan çiftlerde infertilite sayıları değişiklik göstermektedir.

Tablo 2: Çalışma Kapsamında IVF Tekniği Kullanılan İnfertilite Hastalarına Ait IVF Sayısı ve Oranları

| Üremeye Yardımcı Teknikler | 2011 (n:16) | 2012 (n:90) | 2013 (n:81) | 2014 (n:62) | 2015 (n:88) | 2016 (n:80) | 2017 (n:52) |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| IVF Uygulanmamış (n/%) | 12/75 | 77/85.5 | 61/75.3 | 50/80.6 | 74/84 | 61/76.2 | 39/75 |
| IVF(n/%) | 4/25 | 13/14.5 | 20/24.7 | 12/19.4 | 14/16 | 19/23.8 | 13/25 |

Tablo 2 infertilite hastalarının IVF sayısı ve yüzdelerini göstermektedir. İncelenen tablo 2, 2011 yılında 12 hastaya, 2012 yılında 77 hastaya, 2013 yılında 61 hastaya, 2014 yılında 50 hastaya, 2015 yılında 74 hastaya, 2016 yılında 61 hastaya ve 2017 yılında ise 39 hastaya IVF tekniği uygulanmadığını gösterir. Aynı şekilde 2011 yılında 4 hastaya, 2012 yılında 13 hastaya, 2013 yılında 20 hastaya, 2014

yılında 12 hastaya, 2015 yılında 14 hastaya, 2016 yılında 19 hastaya ve 2017 yılında ise 13 hastaya IVF tekniği uygulanmıştır. IVF tekniği uygulanan hastalar 2011 yılında %25 iken, 2012 yılında %14.5'e düşmüş, 2013 yılında %24.7'ye yükselmiş, 2014 yılında %19.4'e düşmüş, 2015 yılında %16'ya düşmüş, 2016 yılında %23.8'ye yükselmiş, 2011 ve 2017 yıllarında %25 oranla en yüksek IVF tekniği uygulanan yıl olmuştur.

Tablo 3: Çalışma Kapsamında İnseminasyon Yapılan İnfertilite Hastalarına Ait İnseminasyon Sayısı ve Oranları

| Üremeye Yardımcı Teknikler | 2011 (n:16) | 2012 (n:90) | 2013 (n:81) | 2014 (n:62) | 2015 (n:88) | 2016 (n:80) | 2017 (n:52) |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Normal(n/%) | 15/93.7 | 82/91.1 | 74/91.3 | 56/90.3 | 82/93.1 | 68/85 | 45/86.5 |
| İnseminasyon(n/%) | 1/6.3 | 8/8.9 | 7/8.7 | 6/9.7 | 6/6.9 | 12/15 | 7/13.5 |

Tablo 3, infertilite hastalarının inseminasyon sayısı ve yüzdelerini göstermektedir. İncelenen tablo 3, 2011 yılında 15 hastaya, 2012 yılında 82 hastaya, 2013 yılında 74 hastaya, 2014 yılında 56 hastaya, 2015 yılında 82 hastaya, 2016 yılında 68 hastaya, 2017 yılında ise 45 hastaya inseminasyon uygulanmadığını gösterir. Aynı şekilde 2011 yılında 1 hastaya, 2012 yılında 8 hastaya, 2013 yılında 7 hastaya, 2014 yılında 6 hastaya, 2015 yılında 6 hastaya, 2016 yılında 12 hastaya, 2017 yılında 7 hastaya inseminasyon uygulanmıştır. İnseminasyon uygulanan hastalar 2011 yılında %6.3 iken, 2012 yılında %8.9'a yükselmiş, 2013 yılında %8.7'ye düşmüş, 2014 yılında %9.7'ye yükselmiş, 2015 yılında %6.9'a düşmüş, 2016 yılında %15'e yükselmiş, 2017 yılında ise %13.5'e düşmüştür, 2016 yılı ise %15 oranla en yüksek inseminasyon uygulanan yıl olmuştur.

Tablo 4: Çalışma Kapsamında Spermiyogram Yapılan İnfertilite Hastalarına Ait Azospermi Sayısı ve Oranları

| Spermiyogram | 2011 (n:16) | 2012 (n:90) | 2013 (n:81) | 2014 (n:62) | 2015 (n:88) | 2016 (n:80) | 2017 (n:52) |
|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Normal(n/%) | 15/93.7 | 82/91.1 | 64/79 | 55/88.7 | 72/81.8 | 68/85 | 44/84.6 |
| Azospermi(n/%) | 1/6.3 | 8/8.9 | 17/21 | 7/11.3 | 16/18.2 | 12/15 | 8/15.4 |

Tablo 4, incelendiğinde 2011 yılında 15 hastanın, 2012 yılında 82 hastanın, 2013 yılında 64 hastanın, 2014 yılında 55 hastanın, 2015 yılında 72 hastanın, 2016 yılında

68 hastanın, 2017 yılında ise 44 hastanın spermiyogram sonucu normal çıkmıştır. Aynı şekilde 2011 yılında 1 hastanın, 2012 yılında 8 hastanın, 2013 yılında 17 hastanın, 2014 yılında 7 hastanın, 2015 yılında 16 hastanın, 2016 yılında 12 hastanın, 2017 yılında ise 8 hastanın azospermisi mevcuttur. Azospermisi olan hastalar 2011 yılında %6.3 iken, 2012 yılında %8.9'a yükselmiş, 2014 yılında %11.3'e yükselmiş, 2015 yılında %18.2'ye yükselmiş, 2016 yılında %15'e düşmüş, 2017 yılında %15.4'e yükselmiş, 2013 yılında ise %21 oranla en yüksek azospermik hasta sayısı olan yıl olmuştur.

Tablo 5: Çalışma Kapsamında Kromozom Anomalisi ve Polimorfizmi Bulunan İnfertilite Hastalarına Ait Oligospermi Sayısı ve Oranları

| Spermiyogram | 2011 (n:16) | 2012 (n:90) | 2013 (n:81) | 2014 (n:62) | 2015 (n:88) | 2016 (n:80) | 2017 (n:52) |
|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Normal(n/%) | 16/100 | 90/100 | 74/91.3 | 54/87 | 84/95.4 | 77/96.2 | 51/98 |
| Oligospermi(n/%) | | | 7/8.7 | 8/13 | 4/4.6 | 3/3.8 | 1/2 |

Tablo 5, infertilite hastalarının oligospermi sayısı ve yüzdelerini göstermektedir. İncelenen tablo 5,2011 yılında 16 hastanın, 2012 yılında 90 hastanın, 2013 yılında 74 hastanın, 2014 yılında 54 hastanın, 2015 yılında 84 hastanın, 2016 yılında 77 hastanın, 2017 yılında ise 51 hastanın spermiyogram sonucunu normal gösterir. Aynı şekilde 2011 ve 2012 yılında oligospermi olgusu görülmemiştir, 2013 yılında 7 hastanın, 2014 yılında 8 hastanın, 2015 yılında 4 hastanın, 2016 yılında 3 hastanın ve 2017 yılında ise; 1 hastanın oligospermisi mevcuttur. Oligospermisi olan hastalar 2013 yılında %8.7 iken, 2015 yılında %4.6'ya düşmüş, 2016 yılında %3.8'e düşmüş, 2017 yılında %2'ye düşmüştür, 2014 yılında ise %13 oranla en yüksek azospermik olgu sayısı olan yıl olmuştur.

Tablo 6: Çalışma Kapsamında Varikoseli Bulunan Erkek İnfertilite Hastalarına Ait Varikosel Sayısı ve Oranları

| İnfertiliteyi Etkileyen Hastalıklar | 2011 (n:16) | 2012 (n:90) | 2013 (n:81) | 2014 (n:62) | 2015 (n:88) | 2016 (n:80) | 2017 (n:52) |
|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Normal(n/%) | 14/87.5 | 85/94.4 | 78/96.2 | 58/93.5 | 82/93.1 | 80/100 | 50/96.1 |
| Varikosel(n/%) | 2/12.5 | 5/5.6 | 3/3.8 | 4/6.5 | 6/6.9 | | 2/3.9 |

Tablo 6’da elde edilen verilere göre varikozel olgu sayısı ve yüzdeleri gösterilmiştir. Tablo 6, incelendiğinde 2011 yılında 14 hastanın, 2012 yılında 85 hastanın, 2013 yılında 78 hastanın, 2014 yılında 58 hastanın, 2015 yılında 82 hastanın, 2016 yılında 80 hastanın, 2017 yılında ise 50 hastanın doppler ultrasonografi sonucu normal çıkmıştır. Aynı şekilde 2011 yılında 2, 2012 yılında 5 hastanın, 2013 yılında 3 hastanın, 2014 yılında 4 hastanın, 2015 yılında 6 hastanın, 2017 yılında ise; 2 hastanın varikozel tanısı mevcuttur. Varikozeli olan hastalar, 2011 yılında %12.5 iken, 2012 yılında %5.6’ya düşmüş, 2013 yılında %3.8’e düşmüş, 2014 yılında %6.5’e yükselmiş, 2015 yılında ise %6.9’a yükselmiş, 2017 yılında %3.9’a düşmüştür, 2011 yılında ise %12.5 oranla en yüksek varikozel olgu sayısı olan yıl olmuştur.

Tablo 7: Çalışma Kapsamında Regl Düzensizliği Bulunan Kadın İnfertilite Hastalarına Ait Regl Düzensizliği Sayı ve Oranları

| İnfertiliteyi Etkileyen Hastalıklar | 2011 (n:16) | 2012 (n:90) | 2013 (n:81) | 2014 (n:62) | 2015 (n:88) | 2016 (n:80) | 2017 (n:52) |
|--------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Normal(n/%) | 14/87.5 | 85/94.4 | 79/97.5 | 59/95.1 | 83/94.3 | 74/92.5 | 50/96.1 |
| Regl (Mens) Düzensizliği (n/%) | 2/12.5 | 5/5.6 | 2/2.5 | 3/4.9 | 5/5.7 | 6/7.5 | 2/3.9 |

Tablo 7’de elde edilen verilere göre regl düzensizliği olgu sayısı ve yüzdeleri gösterilmiştir. Tablo 7, incelendiğinde 2011 yılında 14 hastanın, 2012 yılında 85 hastanın, 2013 yılında 79 hastanın, 2014 yılında 59 hastanın, 2015 yılında 83 hastanın, 2016 yılında 74 hastanın, 2017 yılında ise 50 hastanın regl düzensizliği bulunmamaktadır. Aynı şekilde 2011 yılında 2, 2012 yılında 5 hastanın, 2013 yılında 2 hastanın, 2014 yılında 3 hastanın, 2015 yılında 5 hastanın, 2016 yılında 6 hastanın ve 2017 yılında ise; 2 hastanın regl düzensizliği mevcuttur. Regl düzensizliği olan hastalar, 2012 yılında %5.6 iken, 2013 yılında %2.5’e düşmüş, 2014 yılında %4.9’a yükselmiş, 2015 yılında ise %5.7’ye yükselmiş, 2016 yılında %7.5’e yükselmiş, 2017 yılında %3.9’a düşmüştür ve 2011 yılında ise; %12.5 oranla en yüksek olgu sayısı olan yıl olmuştur.

Tablo 8: 2011 Yılında Sitogenetik Tam Alan İnfertilite Olgularında Uygulanan Tam Yöntemleri ve Karyotip Sonuçları

| Olgu No / Yıl | (n:16) / 2011 | | | | | |
|-----------------------------------|---------------|--------------------------|------|------------|-----------------------|-------------|
| Normal n / % | 14 / 87.5 | | | | | |
| Kromozom anomalisi saptanan n / % | 1 / 6.2 | | | | | |
| Polimorfizm saptanan n / % | 1 / 6.3 | | | | | |
| Sitogenetik Test | | | | | | |
| No | Olgular | Karyotip Analizi | FISH | MikroArray | Kromozom Anomali Türü | Polimorfizm |
| 1 | E.A | 46,XY,t(1;2)(p36;p14-16) | - | - | Yapısal Anomali | - |
| 2 | B.K | 46,XY,Yq+ | - | - | - | + |

2011 senesinde hastanemize 8 çift, toplamda 16 hasta başvuruda bulunmuştur. Başvuruda bulunan hastaların 14'ünde, 46,XX veya 46,XY kromozom dizilimi olarak, karyotip normal olarak izlenmiştir. Diğer 2 hastanın değerlendirilen analiz sonuçlarında, kromozom anomalisi ve polimorfizm gözlenmiştir. 2011 senesinde hastalara karyotip analizi olarak, geleneksel tripsin-GTG bantlama yöntemi uygulanmıştır. Bu analize ek olarak, herhangi bir analiz yapılmamıştır. Tespit edilen diğer kromozomal anomali ise, 1 hastada 1 nolu kromozomun p kolu 36 nolu bölgesinden, 2 nolu kromozomun p kolu 14-16 nolu bölgesine olan translokasyondur. Ayrıca 1 hastamızda Y kromozomunun q kolundaki artış polimorfizm olarak bulunmuştur.

Tablo 9: 2012 Yılında Sitogenetik Tam Alan İnfertilite Olgularında Uygulanan Tam Yöntemleri ve Karyotip Sonuçları

| Olgu No / Yıl | | (n:90) / 2012 | | | | |
|-----------------------------------|---------|---------------------|------|------------|-----------------------|-------------|
| Normal n / % | | 82 / 91.1 | | | | |
| Kromozom anomalisi saptanan n / % | | 4 / 4.4 | | | | |
| Polimorfizm saptanan n / % | | 4 / 4.5 | | | | |
| | | Sitogenetik Test | | | | |
| No | Olgular | Karyotip Analizi | FISH | MikroArray | Kromozom Anomali Türü | Polimorfizm |
| 1 | H.T | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 2 | H.N.A | 46,XY,Yq+ | - | - | - | + |
| 3 | H.Ö | mos47,XXY | - | - | Sayısal Anomali | - |
| 4 | Ö.C | 46,XX,14 ps+ | - | - | - | + |
| 5 | V.K | 46,XY,inv9(11p;13q) | - | - | Yapısal Anomali | - |
| 6 | S.Ü | 47,XXY | - | - | Sayısal Anomali | - |
| 7 | M.T | 47,XXY | - | - | Sayısal Anomali | - |
| 8 | F.G | 46,XX,21 ps+ | - | - | - | + |

2012 senesinde hastanemize 45 çift, toplamda 90 hasta başvuruda bulunmuştur. Başvuruda bulunan hastaların 82'sinde, 46,XX veya 46,XY kromozom dizilimi olarak, karyotip normal olarak izlenmiştir. Diğer 8 hastanın değerlendirilen analiz sonuçlarında, türlü kromozom anomalileri ve polimorfizm gözlenmiştir. 2012 senesinde hastalara karyotip analizi olarak, geleneksel tripsin-GTG bantlama yöntemi uygulanmıştır. Bu analize ek olarak, herhangi bir analiz yapılmamıştır. En fazla rastlanan kromozom anomalileri; 47,XXY sayısal kromozom anomalisi ve gonozomal anöploid olduğu olmuştur. Başka gözlemlenen kromozom anomalileri ise; inversiyonlar ve mosaik gonozomal anöploididir. Gözlemlenen polimorfizmler ise ; kromozom Y'nin q kolu heterokromatin bölgesinde gözlenen artma, kromozom 21'in

p kolu satellit bölgesinde meydana gelen artma, kromozom 14'ün p kolu satellit bölge artışları ve kromozom 9'un q kolu heterokromatin bölge artışlarıdır.

2013 senesinde başvuruda bulunan 81 hastaya yapılan sitogenetik analiz sonuçlarına göre, 8 hastada anomali ve polimorfizm gözlenmiştir. 2013 yılında saptadığımız kromozom anomalileri, polimorfizmler ve uyguladığımız sitogenetik analizler Tablo 10'da gösterilmektedir.

Tablo 10: 2013 Yılında İnfertilite Olgularında Uygulanan Tanı Yöntemleri ve Karyotip Sonuçları

| Olgu No / Yıl | | (n:81) / 2013 | | | | |
|-----------------------------------|-----|---------------------|------|------------|-----------------------|-------------|
| Normal n / % | | 73 / 90.1 | | | | |
| Kromozom anomalisi saptanan n / % | | 5 / 6.1 | | | | |
| Polimorfizm saptanan n / % | | 3 / 3.8 | | | | |
| | | Sitogenetik Test | | | | |
| Olgular | | Karyotip Analizi | FISH | MikroArray | Kromozom Anomali Türü | Polimorfizm |
| 1 | D.S | 47,XXY | - | - | Sayısal Anomali | - |
| 2 | S.S | 46,XX,22p+ | - | - | - | + |
| 3 | E.A | 46,XY,inv(15) | - | - | - | + |
| 4 | E.S | 46,XY,inv9(11p;13q) | - | - | Yapısal Anomali | - |
| 5 | V.K | 46,XY,inv9(11p;13q) | - | - | Yapısal Anomali | - |
| 6 | S.Ü | 47,XXY | - | - | Sayısal Anomali | - |
| 7 | M.T | 47,XXY | - | - | Sayısal Anomali | - |
| 8 | F.G | 46,XX,21ps+ | - | - | - | + |

2013 senesinde hastanemize 40 çift, 1 tane de eşi gelmeyen hasta olması kaydıyla, toplamda 81 hasta başvuruda bulunmuştur. Başvuruda bulunan hastaların 73'ünde, 46,XX veya 46,XY kromozom dizilimi olarak, karyotip normal olarak

izlenmiştir. Diğer 8 hastanın değerlendirilen analiz sonuçlarında, türlü kromozom anomalileri ve polimorfizm gözlenmiştir.

2013 senesinde hastalara karyotip analizi olarak, geleneksel tripsin-GTG bantlama yöntemi uygulanmıştır. Bu analize ek olarak, herhangi bir analiz yapılmamıştır. En fazla rastlanan kromozom anomalileri; 47,XXY sayısal kromozom anomalisi, gonozomal anöploidi ve 46,XY,inv9(11p;13q) şeklindeki inversiyondur. Sitogenetik anomali ve polimorfizm saptanan 8 hastanın 3'ünde 47,XXY sayısal kromozom anomalisi, gonozomal anöploidi , diğer 2'sinde ise; 46,XY,inv9(11p;13q) şeklinde olan anomaliler tespit edilmiştir. Tespit edilen diğer polimorfizmler ise; kromozom 22'nin p kolundaki artma, kromozom 21'in p kolu satellit bölgesinde meydana gelen artma ve 46,XY,inv(15) şeklindeki inversiyondur.

2014 senesinde başvuruda bulunan 63 hastaya yapılan sitogenetik analiz sonuçlarına göre, 16 hastada kromozom anomalileri ve polimorfizm gözlenmiştir. 2014 yılında saptadığımız kromozom anomalileri, polimorfizmler ve uyguladığımız sitogenetik analizler Tablo 11'de gösterilmektedir.

Tablo 11: 2014 Yılında İnfertilite Olgularında Uygulanan Tanı Yöntemleri ve Karyotip Sonuçları

| Olgu No / Yıl | | (n:63) / 2014 | | | | |
|-----------------------------------|---------|------------------|------|------------|-----------------------|-------------|
| Normal n / % | | 47 / 74.6 | | | | |
| Kromozom anomalisi saptanan n / % | | 4 / 6.3 | | | | |
| Polimorfizm saptanan n / % | | 12 / 19.1 | | | | |
| | | Sitogenetik Test | | | | |
| No | Olgular | Karyotip Analizi | FISH | MikroArray | Kromozom Anomali Türü | Polimorfizm |
| 1 | S.E | mos46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 2 | S.E | 46,XY,inv(9) | - | - | - | + |
| 3 | G.T | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |

| | | | | | | |
|----|-------|-------------------------|---|---|-----------------|---|
| 4 | H.A | 46,XY,inv(15) | - | - | - | + |
| 5 | F.B | 46,XX,14ps+ | - | - | - | + |
| 6 | M.B | 46,XY,9qh+++ | - | - | - | + |
| 7 | M.A | 47,XXY | - | - | Sayısal Anomali | - |
| 8 | D.E.G | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 9 | Y.K | 46,XY ,der(22) | - | - | Yapısal Anomali | - |
| 10 | F.O | 46,XX,inv(9)(p11;q13) | - | - | Yapısal Anomali | - |
| 11 | A.T | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 12 | İ.T | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 13 | M.E.K | 46,XX,inv(X)(p11.1;q12) | - | - | Yapısal Anomali | - |
| 14 | A.İ | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 15 | H.A | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 16 | N.A | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |

2014 senesinde hastanemize 31 çift, bir hastada ise iki anomali araştırılması nedeniyle toplamda 63 hasta başvuruda bulunmuştur. Başvuruda bulunan hastaların 47'sinde, 46,XX veya 46,XY kromozom dizilimi olarak, karyotip normal olarak izlenmiştir. Diğer 16 hastanın değerlendirilen analiz sonuçlarında, türlü kromozom anomalileri ve polimorfizm gözlenmiştir. 2014 senesinde hastalara karyotip analizi olarak, geleneksel tripsin-GTG bantlama yöntemi uygulanmıştır. Bu analize ek olarak herhangi bir analiz yapılmamıştır. En sık rastlanan kromozom anomalisi ve polimorfizmlere baktığımız zaman; 9 numaralı kromozomun uzun kolu heterokromatin bölgesindeki artış olan 9qh+, polimorfizm olarak tespit edilmektedir. Sitogenetik anomali ve polimorfizm saptanan 16 hastanın 8'inde bu polimorfizm

tespit edilmiştir. Tespit edilen başka anomali ve polimorfizmler,kromozomun p veya q kolu bölgelerinde artış, inversiyon, mos46,XY,9qh+; mosaik kromozom 9'un uzun kolundaki heterokromatin bölgenin uzunluk artışı, delesyon,46,XY,der(22), 47,XXY sayısal kromozom anomalisidir.

2015 senesinde başvuruda bulunan 92 hastaya yapılan sitogenetik analiz sonuçlarına göre, 28 hastada anomali ve polimorfizm gözlenmiştir. 2015 yılında saptadığımız kromozom anomalileri,polimorfizmler ve uyguladığımız sitogenetik analizler Tablo 12'de gösterilmektedir.



Tablo 12: 2015 Yılında İnfertilite Olgularında Uygulanan Tanı Yöntemleri ve Karyotip Sonuçları

| Olgu No / Yıl | | (n:92) / 2015 | | | | |
|-----------------------------------|---------|----------------------------|------|------------|-----------------------|-------------|
| Normal n / % | | 64 / 69.5 | | | | |
| Kromozom anomalisi saptanan n / % | | 10 / 1 | | | | |
| Polimorfizm saptanan n / % | | 18 / 29.5 | | | | |
| | | Sitogenetik Test | | | | |
| No | Olgular | Karyotip Analizi | FISH | MikroArray | Kromozom Anomali Türü | Polimorfizm |
| 1 | E.A | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 2 | Ö.Ö | 46,XX,del(16)(q11.1;q11.2) | - | - | Yapısal Anomali | - |
| 3 | R.K | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 4 | İ.K | 47,XXY | - | - | Sayısal Anomali | - |
| 5 | H.A | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 6 | A.T | 46,XY,t(4;5)(qter;q13.2) | - | + | Yapısal Anomali | - |
| 7 | S.T | 46, XX,dup(22)(q13.2) | + | + | Yapısal Anomali | - |
| 8 | A.G | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 9 | G.K | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 10 | G.K | 46,XX,inv(15)(p11.2;q13) | - | - | Yapısal Anomali | - |
| 11 | İ.H | 46,XX,9h+ | - | - | - | + |
| 12 | M.H | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 13 | E.S | 45,X/46,XX | + | - | Sayısal Anomali | - |
| 14 | E.S | 47,XXX | + | - | Sayısal Anomali | - |
| 15 | S.A | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 16 | M.Ç | 46,XX ,17p+ | - | - | - | + |

| | | | | | | |
|----|-----|------------------------------|---|---|-----------------|---|
| 17 | Y.A | 46, XX,9qh+ | + | - | - | + |
| 18 | Y.A | 46,XX,inv(X) | + | - | - | + |
| 19 | Ö.A | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 20 | M.U | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 21 | Y.T | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 22 | V.T | mos47 ,XXY | - | - | Sayısal Anomali | - |
| 23 | H.G | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 24 | H.G | 46,XX,t(15q23-24;17q12-21.1) | - | - | Yapısal Anomali | - |
| 25 | S.G | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 26 | A.Y | 46,XX,9qh+,9qh+ | - | - | - | + |
| 27 | E.Ö | 46, XX,9qh+,9qh+ | - | - | - | + |
| 28 | S.Ö | 46,XY/47,XXY | - | - | Sayısal Anomali | - |

2015 senesinde hastanemize 44 çift, 4 hastada iki tane anomali araştırılması nedeniyle 92 hasta başvuruda bulunmuştur. Başvuruda bulunan hastaların 64'ünde, 46,XX veya 46,XY kromozom dizilimi olarak, karyotip normal olarak izlenmiştir. Diğer 28 hastanın değerlendirilen analiz sonuçlarında, türlü kromozom anomalileri ve polimorfizm gözlenmiştir. Karyotip analizi geleneksel tpsin-GTG bantlama yöntemi ile uygulanmıştır. Bu yöntem ek olarak, FISH yöntemi ile 5 hastanın analizi yapılmış, 2 hastanın da MikroArray-CGH yöntemi ile sitogenetik analizi yapılmıştır. En fazla rastlanan anomali veya polimorfizm olarak gözlemlendiğinde, 9 numaralı kromozomun uzun kol polimorfizmi (9qh+) tespit edilmiştir. Kromozom 9 uzun kol polimorfizmi(9qh+), 16 hastada gözlenmiştir. Bu anomaliye ek olarak görülen diğer anomaliler ve polimorfizmler; inversiyonlar, translokasyonlar, duplikasyonlar, kromozom p veya q kol bölgelerinde meydana gelen artışlar, delesyonlar ,mos 47,XXY, 47,XXX, 45,X/46,XX, 47,XXY sayısal kromozom anomalileridir.

Kromozom anomali ve polimorfizm gözlemlenen hasta sayısı 2016 yılında, 84 hastada 45'dir. 2016 yılında saptadığımız kromozom anomalileri, polimorfizmler ve uyguladığımız sitogenetik analizler Tablo 13'de gösterilmektedir.



Tablo 13: 2016 Yılında İnfertilite Olgularında Uygulanan Tanı Yöntemleri ve Karyotip Sonuçları

| Olgu No / Yıl | | (n:84) / 2016 | | | | |
|-----------------------------------|---------|----------------------------------|------|------------|-----------------------|-------------|
| Normal n / % | | 39 / 46.4 | | | | |
| Kromozom anomalisi saptanan n / % | | 5 / 5.9 | | | | |
| Polimorfizm saptanan n / % | | 40 / 47.7 | | | | |
| | | Sitogenetik Test | | | | |
| No | Olgular | Karyotip Analizi | FISH | MikroArray | Kromozom Anomali Türü | Polimorfizm |
| 1 | P.U.Y | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 2 | D.A.A | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 3 | G.Ö | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 4 | E.Ö | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 5 | H.A | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 6 | M.A | 46,XY,inv(22)(p13.3;q13.2) | - | - | Yapısal Anomali | - |
| 7 | C.A | 46,XY,dup(22)(q13.3) | - | - | Yapısal Anomali | - |
| 8 | U.A | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 9 | C.T | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 10 | C.T | 46,XY,Yqh+ | - | - | - | + |
| 11 | S.S | 46,X,idic(Y)(pter-q12::q12-pter) | - | - | Yapısal Anomali | - |
| 12 | Ö.Ö | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 13 | Ö.Ö | 46,XY,15ps++ | - | - | - | + |
| 14 | İ.T | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 15 | Ş.D | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 16 | E.D | 46,XY,9qh+,9qh+ | - | - | - | + |

| | | | | | | |
|----|-------|-----------------------|---|---|-----------------|---|
| 17 | A.A | 46, XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 18 | S.A | 46, XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 19 | F.K | 46, XX,22ps+ | - | - | - | + |
| 20 | M.K | 46, XY,22ps+ | - | - | - | + |
| 21 | Ö.Ç | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 22 | B.K | 46,XY,inv(9) | - | - | - | + |
| 23 | B.K | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 24 | N.Y | 46, XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 25 | E.Y | 46,XY,dup(22)(q11.21) | - | - | Yapısal Anomali | - |
| 26 | E.Y | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 27 | M.C | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 28 | M.C | 46,XY,dup(22)(q13.3) | - | - | Yapısal Anomali | - |
| 29 | E.A | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 30 | O.A | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 31 | N.B | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 32 | S.B | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 33 | S.T | 46,XX,15ps+ | - | + | - | + |
| 34 | C.T | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 35 | Ş.G | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 36 | H.Y | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 37 | U.Y | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 38 | F.Y | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 39 | A.B.İ | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |

| | | | | | | |
|----|-----|---------------|---|---|---|---|
| 40 | S.K | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 41 | N.B | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 42 | N.B | 46,XY,inv(13) | - | - | - | + |
| 43 | M.P | 46,XY,21ps+ | - | - | - | + |
| 44 | H.Y | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 45 | N.Y | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |

2016 senesinde hastanemize 39 çift, altı hastada ise iki tane anomali veya polimorfizm araştırılması nedeniyle toplamda 84 hasta başvuruda bulunmuştur. Başvuruda bulunan hastaların 39'unda, 46,XX veya 46,XY kromozom dizilimi olarak, karyotip normal olarak izlenmiştir. Diğer 45 hastanın değerlendirilen analiz sonuçlarında, türlü kromozom anomalileri ve polimorfizmler gözlenmiştir. Karyotip analizi, 2016 senesinde başvuruda bulunan toplam 84 hastaya, yapılmıştır. Hastanemizde 2016 senesinden itibaren MikroArray-CGH yöntemi uygulanmaya başlanmıştır. Bu olayı takiben, hastanın karyotip analizinde 15 numaralı kromozomda satellit uzunluk artışı gözlenmiş olup, sonrasında MikroArray-CGH yöntemini uygulama gereği hissedilmiştir.

2016 senesi, kromozom anomali ve polimorfizm yönünden incelendiğinde; kromozom 9 uzun kol polimorfizmi (9qh+), diğer senelere benzer şekilde fazla rastlanan polimorfizm türü olmuştur. 2016 senesinde, 45 hastada kromozomal anomali ve polimorfizm saptanmıştır. Bu tespit edilen anomalilerden 9qh+'lığı, 32 hastada gözlenmiştir. Gözlemlenen diğer kromozom anomali türleri ve polimorfizmler ise; inversiyonlar, duplikasyonlar, 15 -22 -21 nolu kromozomların p kollarındaki satellit bölge artışları, isodisentrik Y ve Yq+'dır.

2017 senesinde başvuruda bulunan infertil çiftlere uygulanan sitogenetik analiz sonuçlarına göre kromozom anomali ve polimorfizm gözlemlenen hasta sayısı, 53 hastada 12'dir.

2017 yılında saptadığımız kromozom anomalileri, polimorfizmler ve uyguladığımız sitogenetik analizler Tablo 14'de gösterilmektedir.

Tablo 14: 2017 Yılında İnfertilite Olgularında Uygulanan Tanı Yöntemleri ve Karyotip Sonuçları

| Olgu No / Yıl | | (n:53) / 2017 | | | | |
|-----------------------------------|---------|-------------------|------|------------|-----------------------|-------------|
| Normal n / % | | 41 / 77.3 | | | | |
| Kromozom anomalisi saptanan n / % | | 1 / 1.8 | | | | |
| Polimorfizm saptanan n / % | | 11 / 20.9 | | | | |
| | | Sitogenetik Test | | | | |
| No | Olgular | Karyotip Analizi | FISH | MikroArray | Kromozom Anomali Türü | Polimorfizm |
| 1 | Z.T | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 2 | N.T | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 3 | L.D | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 4 | S.B | 45,XY,robt(14;22) | - | - | Yapısal Anomali | - |
| 5 | E.K | 46,XY,inv(15) | - | - | - | + |
| 6 | G.M | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 7 | A.U | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 8 | G.Ö | 46,XY,9qh+ | - | - | - | + |
| 9 | D.E | 46,XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 10 | D.E | 46,XX,21ps+ | - | - | - | + |
| 11 | E.U | 46, XX,9qh+ | - | - | - | + |
| 12 | M.V.T | 46,XY,9qh+,9qh+ | - | - | - | + |

2017 senesinde hastanemize 26 çift, bir hastada ise iki tane anomali veya polimorfizm araştırılması nedeniyle toplamda 53 hasta başvuruda bulunmuştur. Başvuruda bulunan hastaların 41'inde, 46,XX veya 46,XY kromozom dizilimi olarak, karyotip normal olarak izlenmiştir. Diğer 12 hastanın değerlendirilen analiz sonuçlarında, türlü kromozom anomalileri ve polimorfizm gözlenmiştir. Karyotip analizi, 2017 senesinde başvuruda bulunan toplam 53 hastaya, yapılmıştır. Karyotip analizi sonrasında FISH ve MikroArray-CGH yöntemi kullanılmamıştır.

2017 senesi, kromozom anomali ve polimorfizm yönünden incelendiğinde; kromozom 9 uzun kol polimorfizmi (9qh+), diğer senelere benzer şekilde fazla

rastlanan polimorfizm türü olmuştur. 2017 senesinde, 12 hastada kromozomal anomali ve polimorfizm saptanmıştır. Bu tespit edilen polimorfizmlerden 9qh+'lığı, 9 hastada gözlenmiştir. Gözlemlenen diğer kromozom anomali türleri ve polimorfizmler ise; inversiyonlar, 21 nolu kromozomun p kolundaki satellit bölge artışları, 45,XY ,robt(14;22) Robertsonian translokasyonlarıdır.

2011-2017 seneleri boyunca, başvuruda bulunan hastalara ait, kromozom anomalisi, polimorfizm sayısı ve kromozomların hangisinde bulunan anomali türleri, polimorfizmler Tablo 15'de detaylı bir şekilde belirtilmiştir.



Tablo 15: Çalışma Kapsamında Sitogenetik Tam Alan İnfertil Hastaların Kromozom Anomali ve Polimorfizm Analiz Sonuçlarına Ait Tür Dağılımının Yıllara Göre Sayısal Değerleri

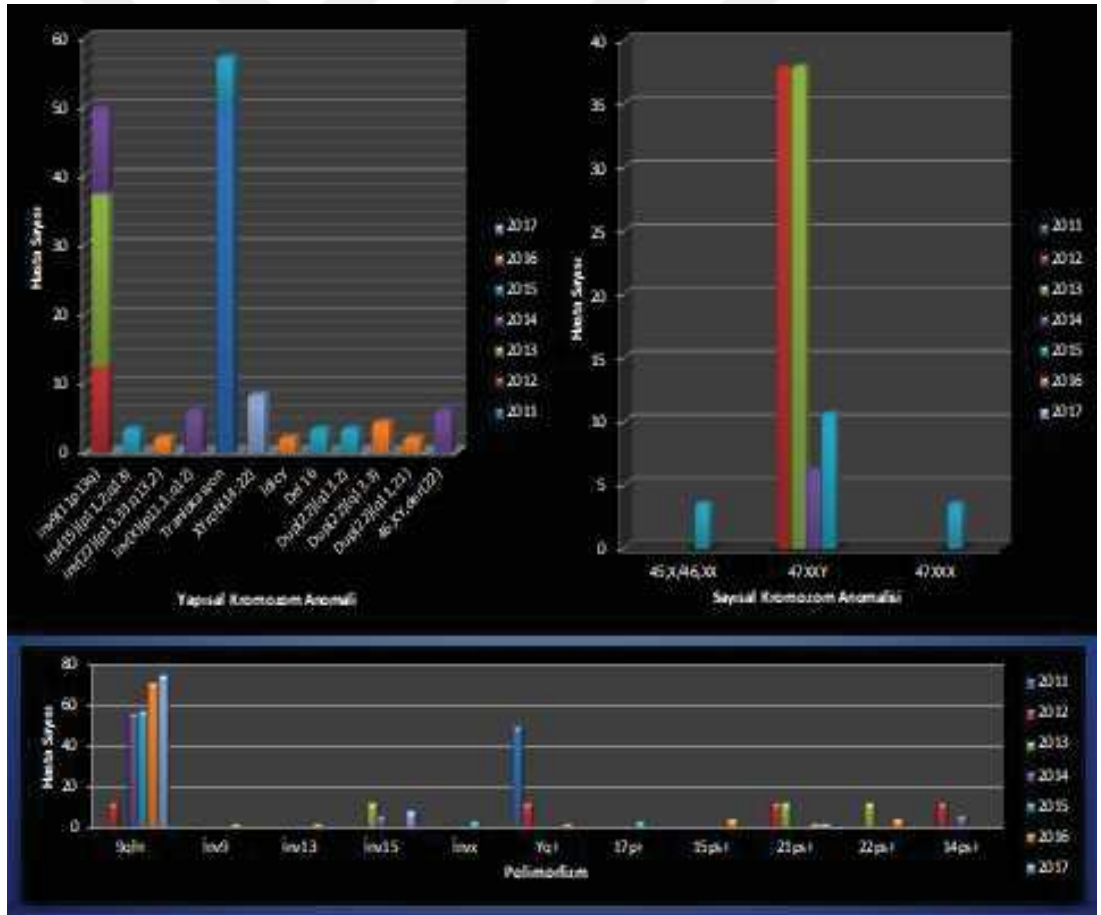
| Saptanan Yapısal Kromozom Anomalisi | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|--------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| inv9(11p;13q) | | 1/12.5 | 2/25 | 1/6.3 | | | |
| inv(15)(p11.2;q13) | | | | | 1/3.6 | | |
| inv(22)(p13.3;q13.2) | | | | | | 1/2.6 | |
| inv(X)(p11.1;q12) | | | | 1/6.3 | | | |
| Tranlokasyon | 1/50 | | | | 2/7.2 | | |
| 45,XY,robt(14;22) | | | | | | | 1/8.4 |
| İdic (Y) | | | | | | 1/2.6 | |
| Del 16 | | | | | 1/3.6 | 1/2.6 | |
| Dup(22)(q13.2) | | | | | 1/3.6 | | |
| Dup(22)(q13.3) | | | | | | 2/5.2 | |
| Dup(22)(q11.21) | | | | | | 1/2.6 | |
| 46,XY,der(22) | | | | 1/6.3 | | | |
| Saptanan Sayısal Kromozom Anomalisi | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
| 45,X/46,XX | | | | | 1/3.6 | | |
| 47,XXY | | 3/38 | 3/38 | 1/6.3 | 3/10.8 | | |
| 47,XXX | | | | | 1/3.6 | | |
| Saptanan Polimorfizm | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
| 9qh+ | | 1/12.5 | | 9/56.7 | 16/57.6 | 32/84 | 10/84 |
| İnv9 | | | | 1/6.3 | | 1/2.6 | |
| İnv13 | | | | | | 1/2.6 | |
| İnv15 | | | 1/12.5 | 1/6.3 | | | 1/8.4 |
| İnvx | | | | | 1/3.6 | | |
| Yq+ | 1/50 | 1/12.5 | | | | 1/2.6 | |
| 17p+ | | | | | 1/3.6 | | |
| kromozom p veya q kolu /satellit artışı | | 2/25 | 2/25 | 1/6.3 | | 5/13 | 1/8.4 |
| 15ps+ | | | | | | 2/5.2 | |

| | | | | | | | |
|-------|--|--------|--------|-------|--|-------|-------|
| 21ps+ | | 1/12.5 | 1/12.5 | | | 1/2.6 | 1/8.4 |
| 22ps+ | | | 1/12.5 | | | 2/5.2 | |
| 14ps+ | | 1/12.5 | | 1/6.3 | | | |

inv: inversiyon, trans: translokasyon, dup: duplikasyon, idic: izodisentrik, rob: robertsonian translokasyon, del: delesyon

Yıllara Göre Kromozom Anomalisi, Polimorfizm Olan Hasta Sayısı/ Yıllara Göre Normal Hasta Sayısı; 2011 yılı (2/14), 2012 yılı (8/82), 2013 yılı (8/73), 2014 yılı (16/47), 2015 yılı (28/64), 2016 yılı (39/45), 2017 yılı (12/41).

Şekil 3'te Tablo 15'deki sayısal veriler kullanılarak, kromozom anomali ve polimorfizm türlerinin yıllara göre sayısal değerleri ile hasta sayısını karşılaştıran grafik kullanılmıştır.



Şekil 3: Çalışma Kapsamında Sitogenetik Tanı Alan İnfertilite Hastalarının Kromozom Anomali ve Polimorfizm Türlerini Gösteren Grafik

2011 yılındaki kromozom anomalileri ve polimorfizmlere Tablo 8 ve Şekil 2 incelenip bakıldığı zaman, 1 tane resiprokal translokasyon, 1 tane de Y kromozomunun q kolunda artış, infertilite tanısı olan çiftlerde gözlenen kromozom anomalisi ve polimorfizmdir. Saptanan 1 tane polimorfizmi %50 oranla Y kromozomunun q kolundaki artış, kromozom anomalisini ise %50 oranla 1 nolu kromozomun p kolunun 36 nolu bölgesi ile 2 nolu kromozomun p kolunun 14-16 nolu bölgesi arasında oluşan translokasyon oluşturmaktadır.

2012 yılında başvuran infertilitesi olan çiftlerde kromozom anomalileri ve polimorfizmler incelendiği zaman %38 oran ile mos47,XXY şeklindeki sayısal kromozom anomalisi en çok görülmektedir. Kromozom 9'un p kolu 11 nolu bölgesi ile q kolu 13 nolu bölgesi arasında oluşan inversiyon ise gözlemlenen yapısal kromozom anomalisidir. Gözlemlenen diğer polimorfizmler ise , kromozom Y 'nin q kolundaki artma, kromozom 14'ün p kolu satellit bölgesindeki artma, kromozom 21'in p kolu satellit bölgesinde oluşan artma, kromozom 9'un p kolu heterozigot bölgesinde oluşan artmadır.En çok tespit edilen ikinci sırada yer alan anomali veya polimorfizm ise ; %25 oranla kromozomların p veya q kollarındaki bölgelerde artış olan polimorfizmlerdir.

2013 senesinde başvuran infertilitesi olan çiftlerde kromozom anomalileri ve polimorfizmler incelendiği zaman en çok görülen %38 oranla 47,XXY sayısal kromozom anomalisidir. Gözlenen diğer yapısal kromozom anomalisi, kromozom 9'un p kolu 11 nolu bölgesi ile q kolu 13 nolu bölgesi arasında oluşan inversiyondur. Gözlenen polimorfizmler ise ; kromozom 15'de oluşan inversiyon ,kromozom 21 ve 22'nin p kolu satellit bölgesinde oluşan artmadır. İkinci sırada en fazla tespit edilen anomali veya polimorfizm %25 oranla, kromozomların p veya q kol bölgelerinde meydana gelen artma şeklindeki polimorfizmler ve kromozom 9'un p kolu 11 nolu bölgesi ile q kolu 13 nolu bölgesi arasında oluşan inversiyon olan kromozom anomalisidir.

2014 senesinde infertil çiftler kromozom anomalileri ve polimorfizmler yönünden gözlemlendiğinde, kromozom 9'da meydana gelen uzun kol polimorfizmi (9qh+); %56.7 oranla en fazla tespit edilen polimorfizm olmuştur. Diğer kromozom anomalilerine baktığımız zaman,kromozom X'in p kolu 11.1nolu bölgesi ile q kolu 12 nolu bölgesi aralığında meydana gelen inversiyon, kromozom 9 'un p kolu 11

nolu bölgesi ile q kolu 13 nolu bölgesi arasında meydana gelen inversiyon, 46,XY,(der22) olan yapısal kromozom anomalileri, 47,XXY olan sayısal kromozom anomalisidir. Diğer polimorfizmlere baktığımız zaman ise; kromozom 14 'ün p kolu satellit bölge artışı ve 15 nolu kromozomda meydana gelen inversiyondur. İkinci sırada en fazla tespit edilen kromozom anomalileri veya polimorfizm %6.3 oranla, inv9(11p;13q), inv(X)(p11.1;q12), 46,XY,der(22), 47,XXY, Inv9, Inv15, 14ps+'dir.

2015 senesinde, infertil çiftler kromozom anomalileri ve polimorfizm yönünden gözlemlendiğinde, kromozom 9'da meydana gelen uzun kol polimorfizmi (9qh+);%57.6 oranla en fazla tespit edilen polimorfizm olmuştur. 2015 senesinde, diğer kromozom anomalilerine baktığımız zaman, kromozom 15'in p kolu 11.2 nolu bölgesi ile q kolu 13.3 nolu bölge arasında meydana gelen inversiyon, kromozom 16'nın q kolu 11.1 nolu bölgesi ile q kolu 11.2 nolu bölgesi arasında meydana gelen delesyon, kromozom 4'ün q kolu terminal bölgesiyle, q kolu 13.2 nolu bölgesi arasında meydana gelen translasyon, dup (22)(q13.2;22) nolu kromozomun q kolu 13.2 nolu bölgesinde meydana gelen duplikasyon olan yapısal kromozom anomalileri, 47,XXX, 47,XXY, 45,X/46,XX olan sayısal kromozom anomalileridir. Diğer polimorfizmlere baktığımız zaman, X kromozomunda meydana gelen inversiyon ve 17 nolu kromozomun p kolunda meydana gelen artmadır. İkinci sırada en fazla tespit edilen kromozom anomalileri veya polimorfizm ise; %10.8 oranla, 47,XXY sayısal kromozom anomalileridir.

2016 senesinde, infertil çiftler kromozom anomalileri ve polimorfizm yönünden gözlemlendiğinde, kromozom 9'da meydana gelen uzun kol polimorfizmi (9qh+);%84 oranla en fazla tespit edilen polimorfizm olmuştur. 2016 senesinde, diğer kromozom anomalilerine baktığımız zaman, kromozom 22'nin p kolu 13.3 nolu bölgesi ile q kolu 13.2 nolu bölgesi arasında meydana gelen inversiyon, kromozom 22'nin q kolu 13.3 nolu bölgesinde meydana gelen duplikasyon, kromozom 22'nin q kolu 11.21 nolu bölgesinde meydana gelen duplikasyon, izodisentrik Y kromozomunun p kolu terminal bölgesi ve q kolu 12 nolu bölgesi arasındaki bağlanma ve kopma olan yapısal kromozom anomalileridir. Diğer polimorfizmlere baktığımız zaman ise; kromozom Y 'nin q kolu heterokromatin bölgesinde meydana gelen artış, 15- 21 ve 22 nolu kromozomun p kolu satellit bölgesindeki artışlar, 9 ve 13 nolu kromozomlardaki inversiyonlardır. İkinci sırada en fazla tespit edilen

kromozom anomalisi veya polimorfizm %13 oranla, kromozomların p veya q kol bölgelerinde meydana gelen artış olan polimorfizmlerdir.

2017 senesinde başvuran infertil çiftlerde, kromozom 9'da meydana gelen uzun kol polimorfizmi (9qh+), en çok görülen polimorfizm olmuştur. Bu polimorfizmin gözlenme oranı ise; %84 'dir.Diğer gözlenen polimorfizmler ise ,kromozom 15'deki inversiyon ve 21 nolu kromozomun p kolu satellit bölgesinde meydana gelen artıştır.Diğer gözlemlenen kromozom anomalilerine baktığımız zaman ise ;kromozom XY 'nin p kolu 14 nolu bölgesi ile q kolu 22 nolu bölgesi arasındaki robertsonian translokasyondur. Kromozom 15 'de meydana gelen inversiyon , 45,XY, robt(14;21) robertsonian translokasyon, 21 ps + , %8.4 oran ile ikinci sırada en çok gözlenen polimorfizm ve kromozom anomali olmuşlardır.

2011 - 2017 seneleri arasında gösterilen kromozom anomali ve polimorfizm dağılımlarına cinsiyete göre bakılmış ve sonuçlar Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Araştırmaya Dahil Edilen İnfertilite Hastalarına Ait (Kadın-Erkek) Kromozom Anomali ve Polimorfizm Sayılarının Yıllara Göre Dağılımları

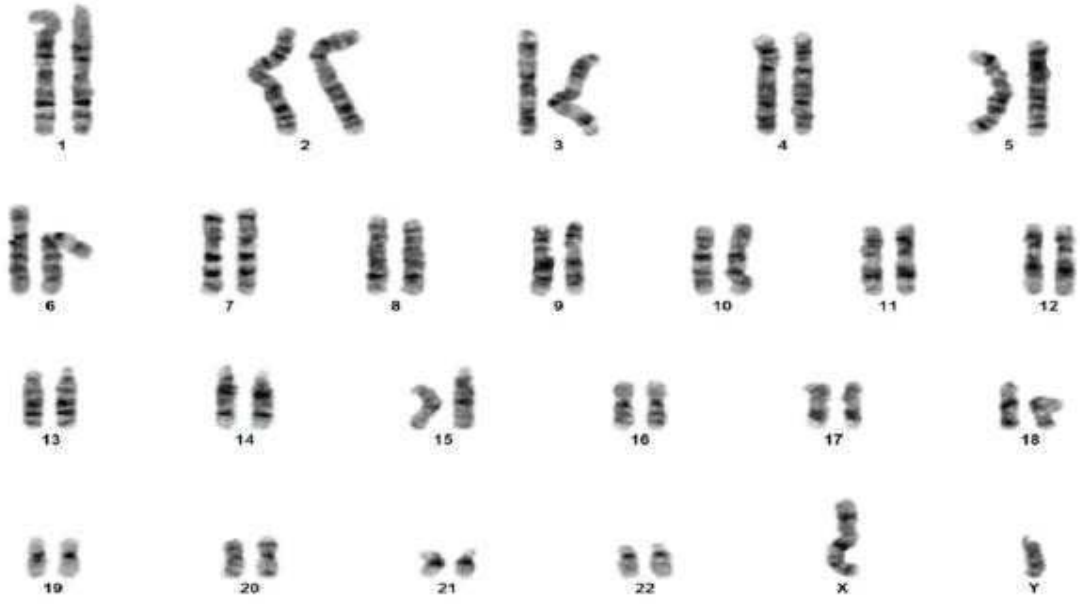
| Saptanan Yapısal Kromozom Anomalisi | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|-------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| inv9(11p;13q) | | 1e | 2e | 1k | | | |
| inv(15)(p11.2;q13) | | | | | 1k | | |
| inv(22)(p13.3;q13.2) | | | | | | 1e | |
| inv(X)(p11.1;q12) | | | | 1k | | | |
| Tranlokasyon | 1e | | | | 1k | 1e | |
| 45,XY,robt(14;22) | | | | | | | 1e |
| Idic (Y) | | | | | | 1e | |
| Del 16 | | | | | 1k | 1e | |
| Dup(22)(q13.2) | | | | | 1k | | |
| Dup(22)(q13.3) | | | | | | 2e | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|----|-----|-----|----|----|----|----|--|
| Dup(22)(q11.21) | | | | | | | | | | | | | 1e | | |
| 46,XY,der(22) | | | | | | | | 1e | | | | | | | |
| Saptanan Sayısal Kromozom Anomalisi | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | | | | | | | | |
| 45,X/46,XX | | | | | | | | 1k | | | | | | | |
| 47,XXY | | | 3e | 3e | 1e | 3e | | | | | | | | | |
| 47,XXX | | | | | | | | 1k | | | | | | | |
| Saptanan Polimorfizm | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | | | | | | | | |
| 9qh+ | | | 1e | | 4k | 5e | 8k | 8e | 15k | 17e | 6k | 4e | | | |
| İnv9 | | | | | | | | 1e | | | 1e | | | | |
| İnv13 | | | | | | | | | | | 1e | | | | |
| İnv15 | | | | 1e | 1e | | | | | | | | | 1e | |
| İnvx | | | | | | | | 1k | | | | | | | |
| Yq+ | | 1e | 1e | | | | | | | | 1e | | | | |
| 17p+ | | | | | | | | 1k | | | | | | | |
| kromozom p veya q kolu /satellit artışı | | | 2k | 2k | 1k | | | | 2k | 3e | 1k | | | | |
| 15ps+ | | | | | | | | | 1k | 1e | | | | | |
| 21ps+ | | | 1k | 1k | | | | | | | 1e | 1k | | | |
| 22ps+ | | | | 1k | | | | | 1k | 1e | | | | | |
| 14ps+ | | | 1k | | | 1k | | | | | | | | | |

İnfertil olan hastaların yıllara göre, kromozom anomali ve polimorfizm dağılımında kadın erkek hasta sayısı incelendiğinde, 2014 ve 2016 senelerinde, 9 numaralı kromozomun q kolu heterokromatin bölge artışı polimorfizminde, erkek hasta sayısı, kadın hasta sayısından daha fazladır. 2017 senesinde kadın hasta sayısı erkek hasta sayısından daha fazladır. 2015 senesinde ise; 9 numaralı kromozomun q kolu heterokromatin bölge artışı polimorfizminde kadın ve erkek hasta sayısı eşit sayıdadır. Çalışmamızda translokasyon anomalileri, daha çok erkek hastalarda görülmüştür. Kromozomda p kolundaki artış kadın hastalarda daha fazladır. Kromozomun q kolundaki artışta ise, erkek hastalarda daha fazladır. 2015 yılında, yapısal kromozom anomalisi olan duplikasyon, kadın hastada görülmeye başlamıştır. 2016 yılında ise; duplikasyon görülme sıklığı erkek hastalarda artmıştır. 2011-2017 yılları arasında infertilite nedeniyle başvuran hastaların, sitogenetik analizleri yapılmıştır. Bu sonuçlara göre, karyotipi normal olan hasta sayısı 2011 yılında 14, 2012 yılında 82, 2013 yılında 73, 2014 yılında 47, 2015 yılında 64, 2016 yılında 39, 2017 yılında ise 41'dir. Hastalara ait karyotip analizi sonuçlarında, 46,XX veya 46,XY olarak görülmektedir.

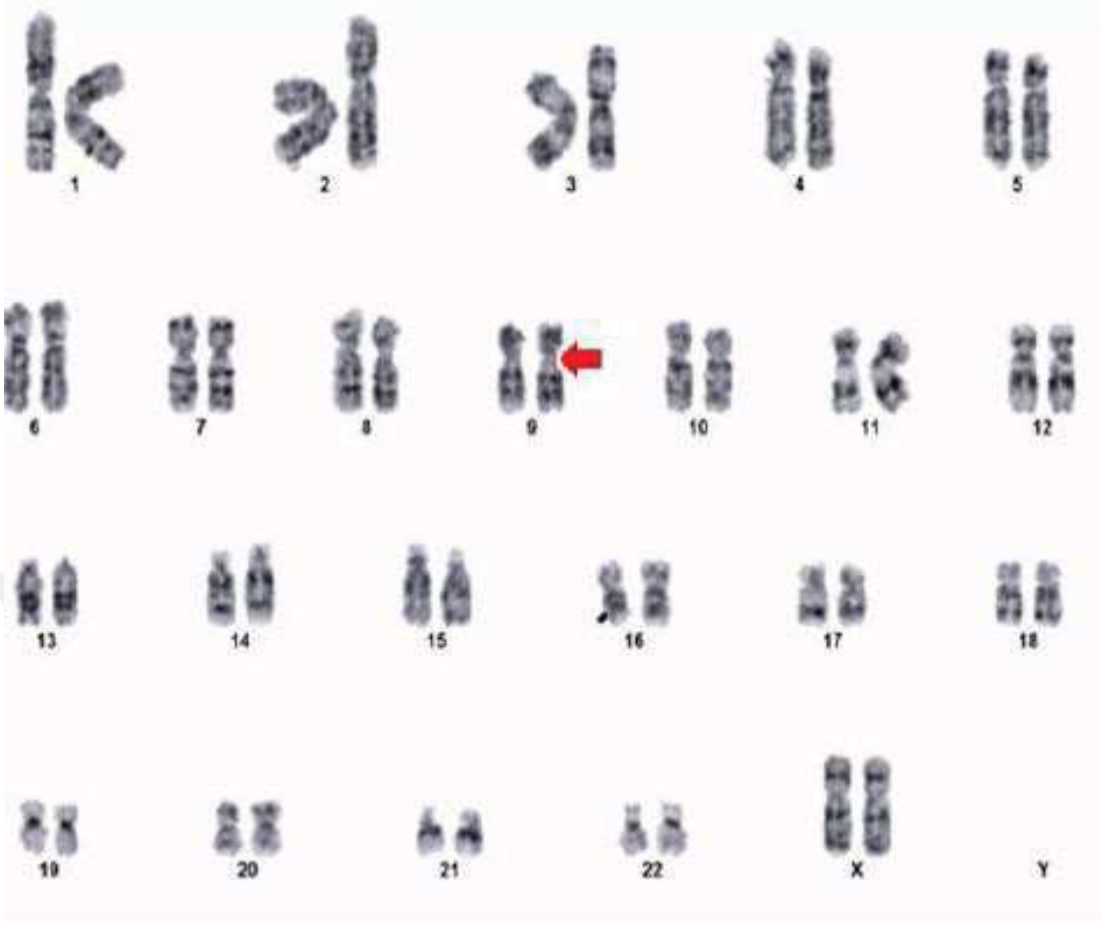


Şekil 4: XX Kromozom Dizilimine Sahip Bir Vakanın Karyotip Görüntüsü.

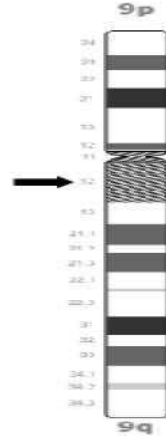


Şekil 5: XY Kromozom Dizilimine Sahip Vakanın Karyotip Görüntüsü.

2011 ve 2017 yıllarında infertilite çiftlerinde en çok tespit edilen kromozom anomalisi kromozom 9 uzun kol polimorfizmi (9qh+) olmuştur. Şekil 6, 9 nolu kromozomun q kolunun heteromorfik bölge artışının karyotip görüntüsüdür. Şekil 7 ise; 9 numaralı kromozomun ideogramını göstermektedir.

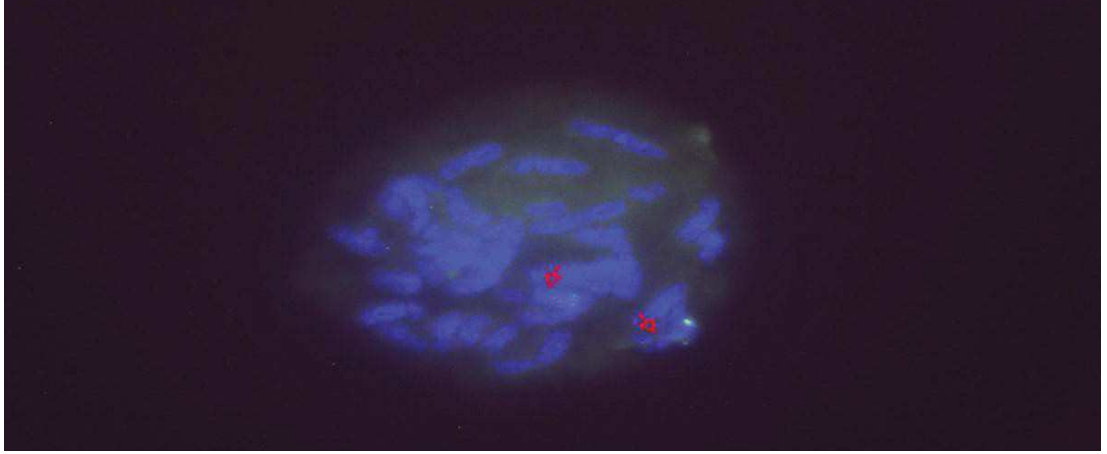


Şekil 6: 46,XX,9qh+ Polimorfizmine Sahip Olan Hastanın Karyotip Görüntüsü.

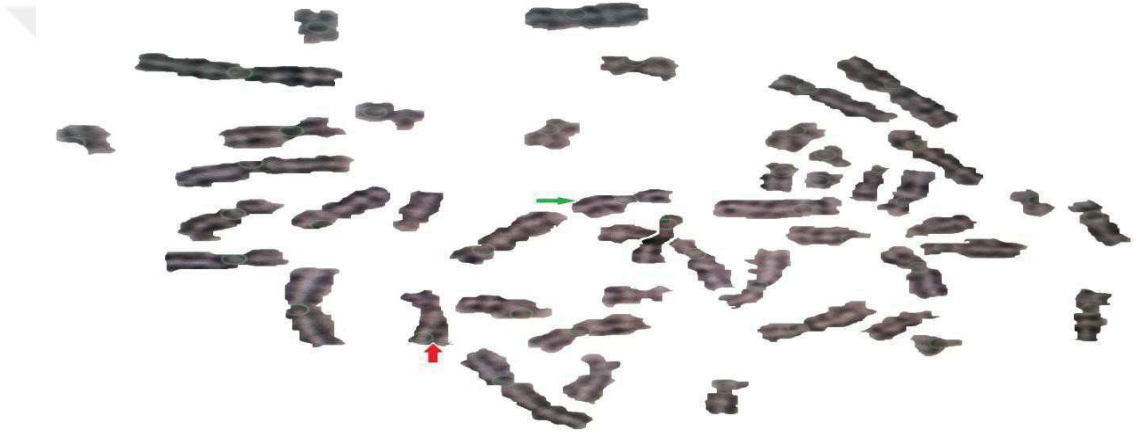


Şekil 7: 9 Numaralı Kromozomun İdeogram Görüntüsü.

Kromozom 9'un q kolu 12 nolu bölgesinde artış mevcuttur. Şekilde bu artışın karyotip görüntüsü gösterilmektedir. Bu görüntüde kromozom 9'un q kolu 12 nolu bölgesindeki artış, kırmızı renkli okla işaret edilmektedir. Normal olan kromozom 9'a göre, heterokromatin bölgede artış mevcuttur. Şekil 7 'de, kromozom 9'un q kolu 12 nolu bölgesini gösteren ideogram görüntüsü gösterilmektedir.



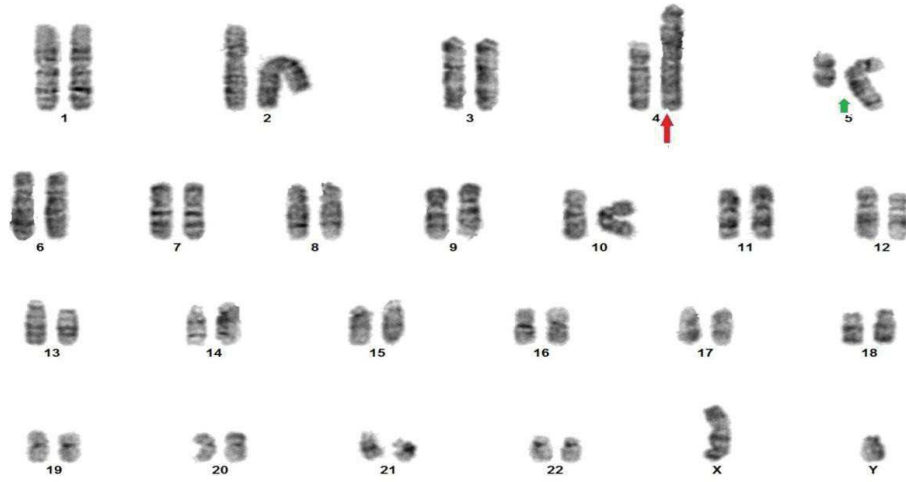
Şekil 8: 46,XX,9qh+ Bölgesinde Artış Olan Bir Olguya Ait FISH Görüntüsü.



Şekil 9: 46,XX,9qh+ Polimorfizmine Sahip Olan Hastanın Metafaz Görüntüsü.

Şekil 9'da, 9 numaralı kromozomun q kolu 12 nolu bölgesinde artış mevcuttur. Bu artış kırmızı okla gösterilmiştir, normal olan kromozom 9 ise; yeşil renkli okla işaret edilmiştir.

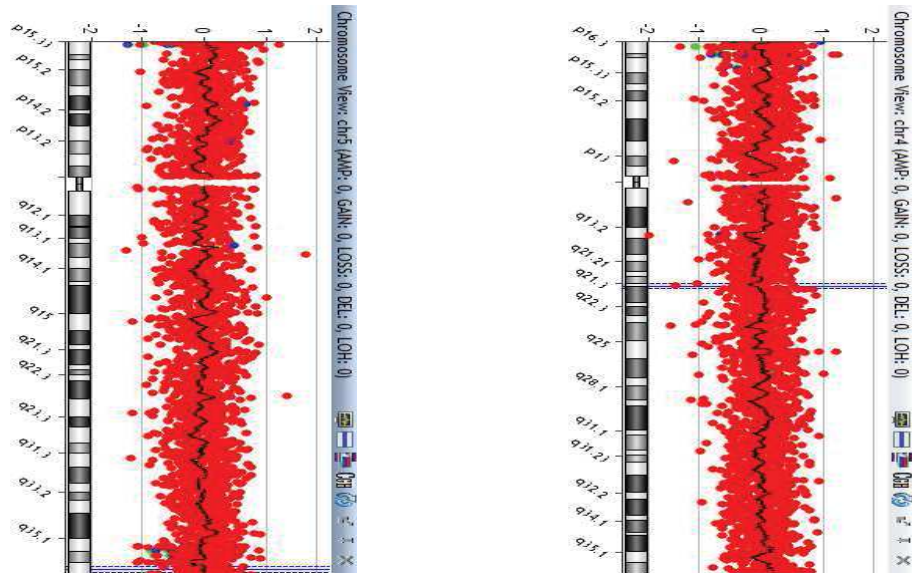
Şekil 10'da gösterilen resiprokal translokasyondur. Resiprokal translokasyon 2015 senesinde kromozom 4 ve kromozom 5 arasında infertilitesi olan bir hastada gösterilmiştir. Bu şekilde gösterilen karyotip görüntüsü; 25 yaşında, azospermik olan, yaşayan canlı çocuğu olmayan bir hastaya aittir.



Şekil 10: 46,XX,t(4;5)(qter;q13.2) Kromozom Anomalisi Bulunan Hastaya Ait Karyotip Görüntüsü.

Hastada bulunan kromozom 4'ün q kolu terminal bölgesi ile kromozom 5'in q kolu 13.2 nolu bölgesi aralığında translokasyon tespit edilmiştir. Kromozom 4'e 5 numaralı kromozomdan kopup transloke olan parça, kırmızı renkli okla işaret edilmiştir. Buna benzer şekilde kromozom 4'den kopup 5 numaralı kromozoma yerleşen parça ise; yeşil renkli ok ile işaret edilmiştir.

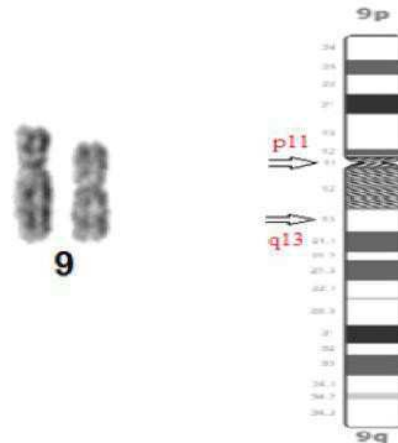
İleri analiz yöntemi olan MikroArray-CGH yöntemi, hastaya ileri tetkik için uygulanmıştır.



Şekil 11: 46,XX,t(4;5)(qter;q13.2) Kromozom Anomalisine Sahip Olgunun MikroArray-CGH Görüntüsü .11a. Hastanın 4 Numaralı Kromozomuna Ait MikroArray-CGH Görüntüsü. 11b. Hastanın 5 Numaralı Kromozomuna Ait Olan MikroArray-CGH Görüntüsü.

Şekil 11a'da hastaya ait olan kromozom 4'ün MikroArray-CGH görüntüsü gösterilmiştir. Kromozom 4'ün normal ve anomalili görüntüleri yine şekil 11a'da gösterilmiştir. Hastaya ait olan kromozom 4'ün translokasyona uğraması ve kopan parçasının bulunmasına rağmen, MikroArray-CGH görüntüsünde translokasyona uğrayan bölgeye bağlı genler tespit edilmiştir. Buna benzer şekilde; şekil 11b'de hastaya ait olan kromozom 5'in translokasyona uğrayan bölgesi olmasına rağmen, hastanın MikroArray-CGH görüntüsünde kromozom 5 normal tespit edilmiştir. MikroArray-CGH yöntemi dengeli translokasyon anomalilerini bulma konusunda başarısız bir yöntemdir. Bu yöntemle yapılan analiz sonucunda bir prob delesyonu veya bir prob duplikasyonu görüntülenmemektedir. Analiz sonucu normal değerlendirilmektedir. Buna benzer durumlarda, sitogenetik analizin önemi anlaşılmaktadır. MikroArray-CGH yöntemi ile dengeli translokasyon taşıyıcıları tespit edilemezken, geleneksel tripsin-GTG bantlama tekniği ile translokasyonlar gösterilebilmektedir.

2013 senesinde infertilite sebebiyle kliniğe başvuruda bulunan bir erkek hastada kromozom 9'un p kolu 11 nolu bölgesi ile q kolu 13 nolu bölgesi aralığında inversiyon görüntülenmiştir. Bu inversiyona perisentrik inversiyon denir. Hastanın 9 nolu kromozomu, Şekil 12a'da hastaya ait kromozom 9 görüntüsüdür. Şekil 12b'de ise; hastaya ait olan inversiyon bölgelerini gösteren kromozom 9'un ideogramı gösterilmektedir. 45 yaşındaki hastanın eşinin 1 kez başarısız IVF uygulaması deneyimi olduğu ve 10 yaşında yaşayan 1 erkek çocuklarının olduğu kaydedilmiştir.



Şekil 12: 46,XY,inv(9)(p11;q13) Kromozom Anomali Görüntüsü . 12 a. 46,XY,inv(9)(p11;q13) Kromozom Anomalisi Bulunan Hastaya Ait Kromozom 9'un Görüntüsü.12 b. Kromozom 9'un p Kolu 11 Nolu Bölgesi ile q Kolu 13 Nolu Bölgelerini Gösteren İdeogram Görüntüsü.

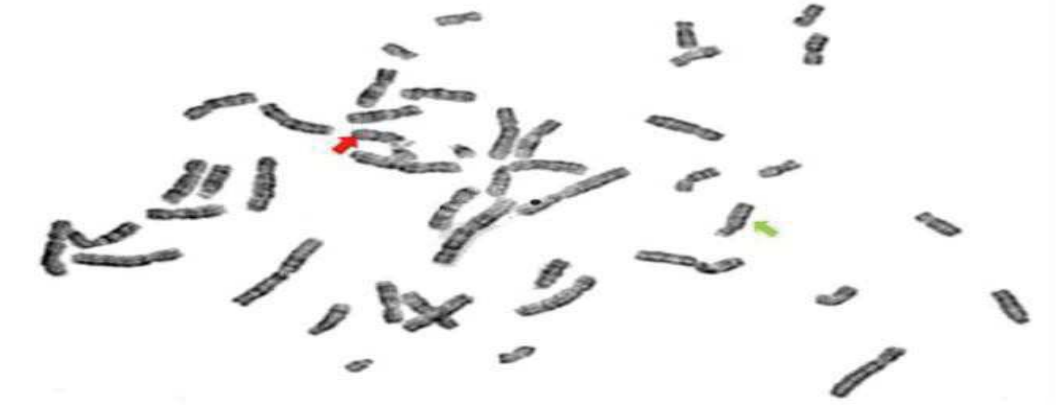
Kromozomun 9 'un p kolu 11 nolu bölgesi ile q kolu 13 nolu bölgelerini gösteren ideogram görüntüsünde, kromozom 9'da p ve q kolları arasındaki perisentrik inversiyon meydana geldiği için, görüntüde sentromer görülmektedir. Bunun sonucunda kromozom 9'da inversiyonun meydana gelmesi sonucunda küçülme görülmektedir. Kromozom 9 'un p kolu 11 nolu bölgesinin, kromozom 9'un q kolu 13 nolu bölgesinde inversiyon oluşmuştur.İnversiyonda bu bölgeler ters dönerek tekrar birleşmiştir. İdeogramda inversiyonun meydana geldiği bölgeler, ok ile işaret edilmiştir.



Şekil 13: 46,XY,inv(9)(p11;q13) Kromozom Anomalisi Bulunan Hastaya Ait Metafaz Görüntüsü

Kromozom 9 'un p kolu 11 nolu bölgesi ile q kolu 13 nolu bölgesi arasında inversiyon tespit edilmiş, bu inversiyon kırmızı renkli okla işaret edilmiştir. Normal kromozom 9 ise; yeşil okla işaret edilmiştir.

2015 senesinde infertilite sebebiyle kliniğe başvuru yapan bir bayan hastada kromozom 15'in p kolu 11.2 nolu bölgesi ile kromozom 15'in q kolu 13 nolu bölgesinde perisentrik inversiyon görülmüştür. Şekil 14 hastaya ait kromozom 15'in metafaz görüntüsünü içermektedir. Hasta 31 yaşında olup ve 1 yıllık evli olan çiftte herhangi bir inseminasyon ya da IVF uygulamasının yapılmamış olduğu kaydedilmiştir.



Şekil 14: 46,XX,inv(15)(p11.2;q13) Kromozom Anomalisi Bulunan Hastaya Ait Metafaz Görüntüsü.

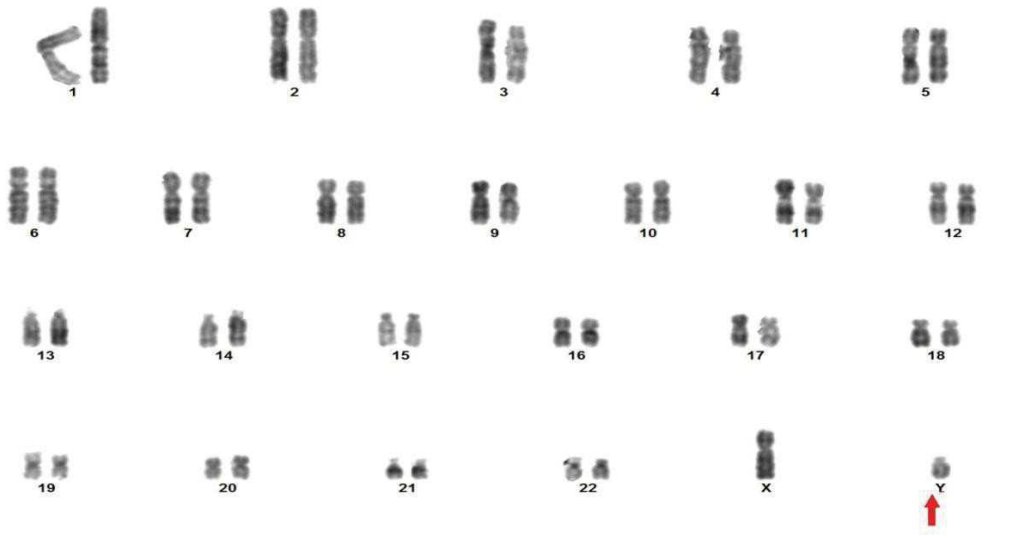
Şekilde normal kromozom 15 kırmızı ok ile işaret edilmiştir. Kromozom 15'in p kolu 11.2 nolu bölgesi normalde olması gereken konumdadır. İnversiyon gözlenen kromozom 15 ise yeşil renkli ok ile işaret edilmiştir. Kromozom 15' in p kolu 11.2 nolu bölgesi ile q kolu 13 nolu bölgesinde inversiyon mevcuttur. Kromozom 15'in p kolu 12 nolu bölgesindeki sinyal normaldir, yine aynı kromozomun q kolu 13 nolu bölgesindeki sinyal ise inversiyonu işaret etmektedir. Şekilde kromozom 15'deki inversiyon yeşil ok ile gösterilmiştir. Bu inversiyonu gösterebilmek için FISH analizi uygulanmıştır.



Şekil 15: 46,XX,inv(15)(p11.2;q13) Kromozom Anomalisi Bulunan Hastanın FISH Analiz Görüntüsü.

Bu analizde kromozom 15'in p kolu 11.2 nolu bölgesi ile q kolu 13 nolu bölgesine özel probler uygulanmıştır. FISH analiz sonucunda, bu bölgede inversiyon tespit edilmiştir. Şekilde inversiyonu tespit eden yeşil renkli sinyal, kırmızı renkli okla gösterilmiştir. Yeşil renkli sinyal bu analizde kontrol olarak uygulanmıştır.

2011, 2012 ve 2016 yıllarında toplam 3 hastada Y kromozomunun q kolunda artış tespit edilmiştir. Yq+ kromozom anomalisine sahip olan vakalarda q kolunda artış olmaktadır. Y kromozomunun q kolundaki artış şekil 16'da karyoyip görüntüsü ile gösterilmiştir



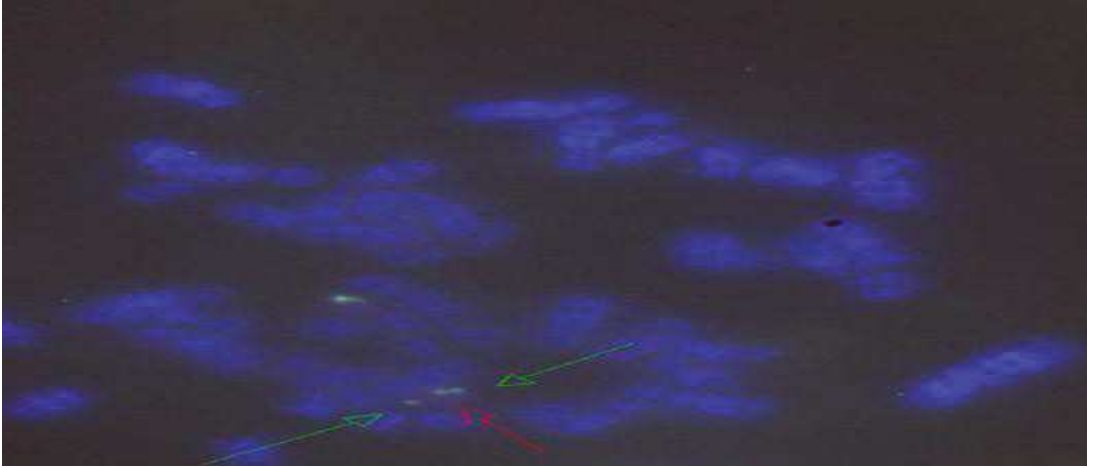
Şekil 16: 46,XY,Yq+ Polimorfizmine Sahip Olgunun Karyotip Görüntüsü.

Şekilde normalinden daha uzun görünen Y kromozomunun q kolu kırmızı renkli okla gösterilmektedir. Bu şekilde Y kromozomunun q kolundaki artış tespit edilmiştir.



Şekil 17: 46,XY,Yq+ Polimorfizmi Bulunan Hastanın Metafaz Görüntüsü.

Bu görüntüde normal Y kromozomunda bulunan q koluna göre, q kolu daha uzun görülmektedir. Şekilde daha uzun görünen q kolu kırmızı okla işaret edilmektedir.



Şekil 18: 46,XY,dup(22)(q13.3) Kromozom Anomalisi Bulunan Hastaya Uygulanan FISH Analiz Görüntüsü.

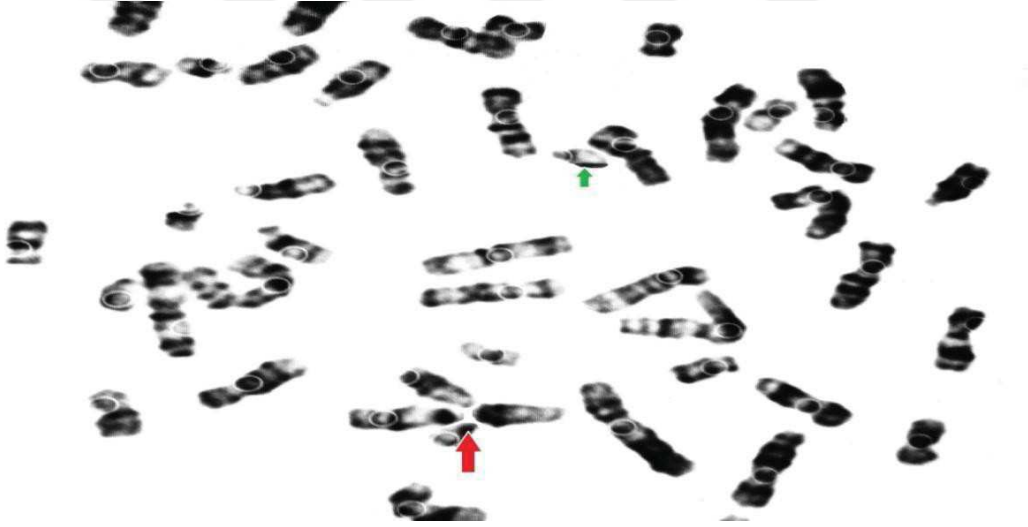
Bu analizde kromozom 22'nin q kolu 13.3 nolu bölgesi ile 11.2 nolu bölgesine özel problar uygulanmıştır. FISH analiz sonucunda kromozom 22'nin q kolu 13.3 nolu bölgesinde duplikasyon tespit edilmiştir. Duplikasyonun gösterildiği bölge yeşil sinyal vermektedir ve şekilde yeşil renkli okla gösterilmektedir. Bu yeşil renkli

sinyal, bu analiz tekniğinde kontrol olarak uygulanmaktadır. Kırmızı okla gösterilen kırmızı renkli sinyal ise kromozom 22 'nin q kolu 11.2 nolu bölgesine özeldir.



Şekil 19: 46,XY,dup(22)(q13.3) Kromozom Anomalisi Bulunan Hastanın Metafaz Görüntüsü.

Şekilde duplikasyonun gösterildiği kromozom 22'nin q kolu 13.3 nolu bölgesi kırmızı renkle gösterilmiştir. Normal olan 22 numaralı kromozom ise yeşil renkli okla gösterilmiştir.



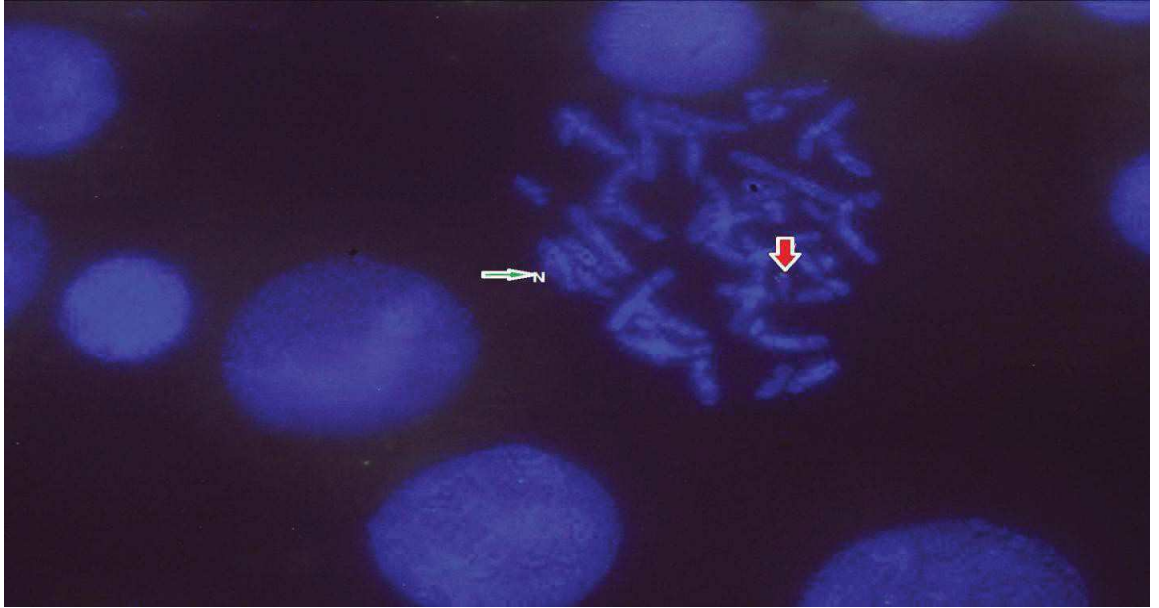
Şekil 20: 46,XY,dup(22)(q13.2) Kromozom Anomalisine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü.

Yeşil renkte gösterilen 22 nolu kromozom normal, kırmızı renkle gösterilen 22 nolu kromozomda ise duplikasyon mevcuttur.



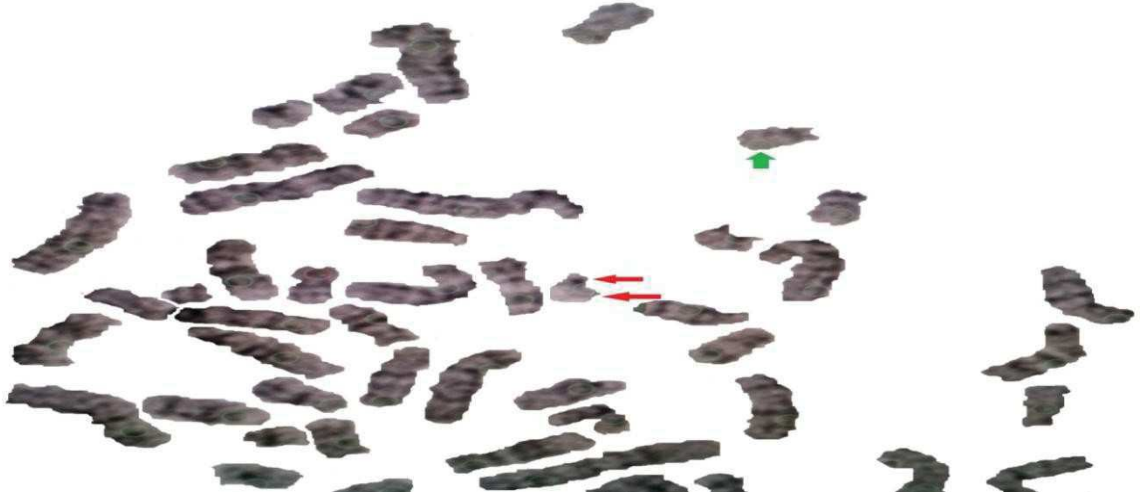
Şekil 21: 46,XY,dup(22)(q13.32-13.3) Kromozom Anomalisine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü.

Yeşil renkte gösterilen 22 nolu kromozom normal, kırmızı renkle gösterilen 22 nolu kromozomun q kolunun 13.32 numaralı bölgesi ile 13.3 numaralı bölgesi arasında duplikasyon mevcuttur.



Şekil 22: 46,XY,dup(22)(q13.32-13.3) Kromozom Anomalisine Sahip Olgunun FISH Görüntüsü.

Kırmızı okla gösterilen 22 nolu kromozomda duplikasyon mevcuttur, yeşil okla ile gösterilen 22 nolu kromozom ise normaldir.



Şekil 23: 46,XY,inv(22)(p 13.33;q 13.22) Kromozom Anomalisine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü.

Kırmızı okla gösterilen kromozom 22'nin p kolu 13.33 nolu bölgesi ile q kolu 13.22 nolu bölgesi arasında inversiyon tespit edilmiştir. Yeşil okla gösterilen 22 numaralı kromozom normaldir.



Şekil 24: 46,XY,inv(22)(p 13.33;q 13.22) Kromozom Anomalisine Sahip Olgunun FISH Görüntüsü.

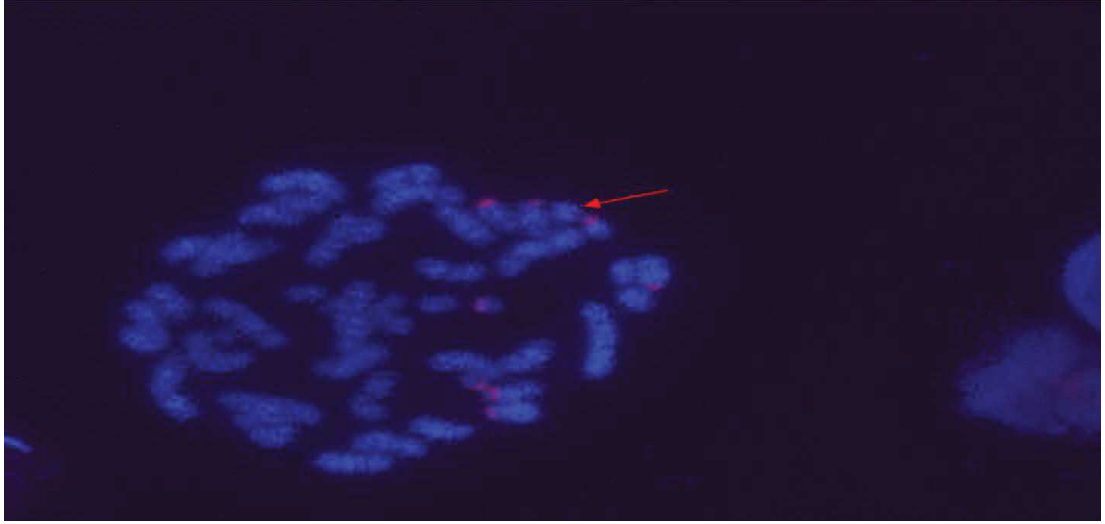
Hastaya uygulanan FISH ileri tekniğinde kromozom 22'nin p kolu 13.33 nolu bölgesi ile q kolu 13.22 nolu bölgesine özgü probler kullanılmıştır. Uygulanan analiz sonucunda kromozom 22'nin p kolu 13.33 nolu bölgesi ile q kolu 13.22 nolu bölgesi arasında duplikasyon tespit edilmiştir. Duplikasyonun gösterildiği bu bölge, yeşil renkli sinyal ile görülmektedir. Yeşil renkli sinyal bu analizde kontrol olarak uygulanmaktadır. Şekilde yeşil okla gösterilen yeşil sinyallerdir. Şekilde kromozom

22'nin q kolu 13.22 nolu bölgesine özel olan kırmızı sinyaller kırmızı ok ile gösterilmiştir.



Şekil 25 : 46,XY,21 ps+ Polimorfizmine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü.

Kırmızı okla gösterilen 21 nolu kromozomun p kolunda satellit bölge artışı mevcuttur.



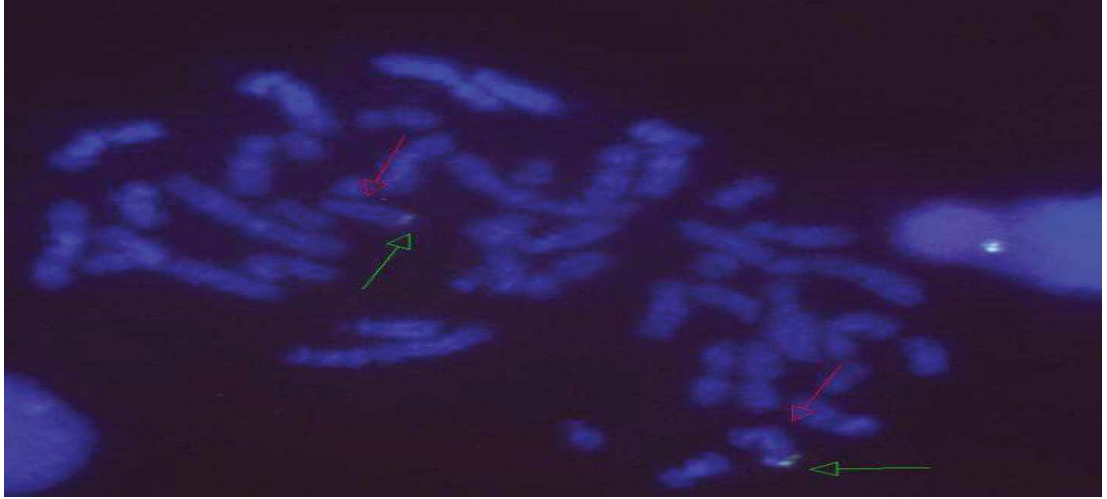
Şekil 26 : 46,XY,21 ps+ Polimorfizmine Sahip Olgunun FISH Görüntüsü.

Kırmızı okla gösterilen 21 nolu kromozomun p kolunda satellit bölge artışı mevcuttur. Hastaya uygulanan FISH tekniğinde kromozom 21'in p kolundaki satellit bölgeye özel prob uygulanmıştır. Uygulanan analiz sonucunda 22 nolu kromozomun p kolunda satellit bölge artışı tespit edilmiştir. Satellit bölge artışının olduğu bölgede sinyal rengi yeşildir ve yeşil renkli sinyal kontrol olarak kullanılmıştır. Şekilde kırmızı okla gösterilen yeşil sinyaller ile duplikasyon gösterilmektedir.



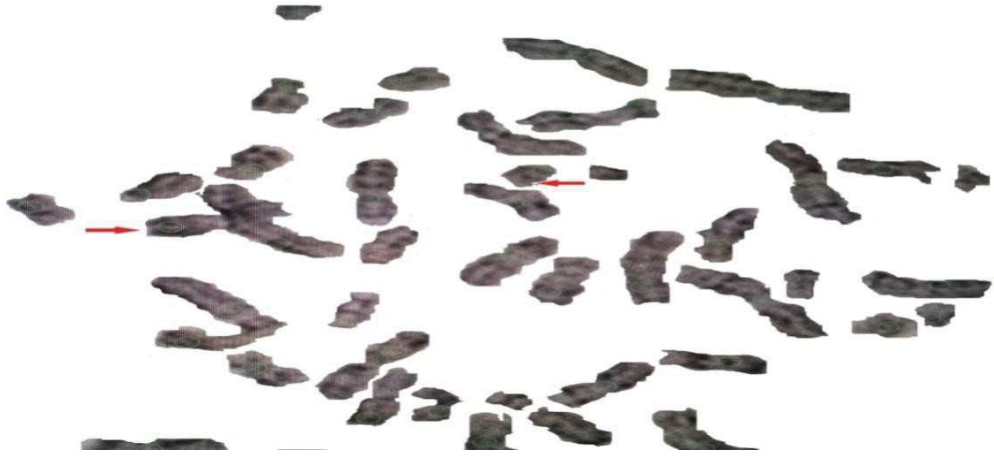
Şekil 27 : 46,XY, 15 ps+ Polimorfizmine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü.

Kırmızı okla gösterilen 15 nolu kromozomun p kolunda satellit bölge artışı mevcuttur. Yeşil okla gösterilen 15 nolu kromozom normaldir.



Şekil 28 : 46,XY, 15 ps+ Polimorfizmine Sahip Olgunun FISH Görüntüsü.

Hastaya uygulanan FISH tekniğinde 15 numaralı kromozomun p kolunda bulunan satellit bölgeye özel prob kullanılmıştır. Uygulanan analiz sonucunda 15 nolu kromozomun p kolunda satellit bölge artışı tespit edilmiştir. Satellit bölgenin sinyal rengi yeşildir, yeşil sinyal ile tespit edilmektedir. Yeşil sinyal FISH ileri tekniğinde kontrol olarak alınmaktadır. Şekil 28'de satellit bölgeye özel yeşil sinyaller, yeşil renkli ok ile gösterilmiştir ve satellit bölge artışı izlenmektedir. Kırmızı renkli okla gösterilen kromozom bölgesi ise normaldir.



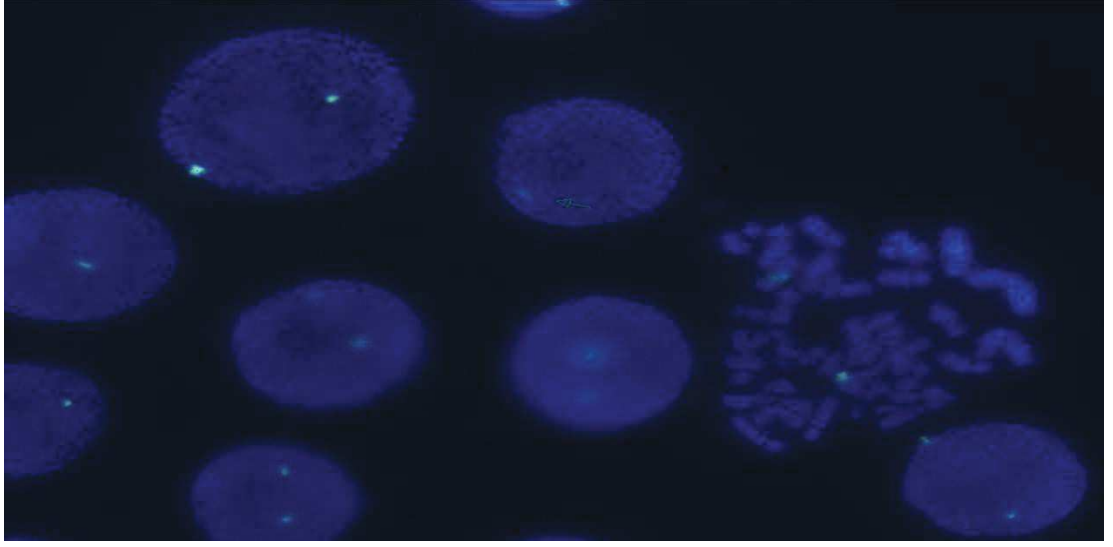
Şekil 29 : 46,XY, 9qh+,9qh+ Polimorfizmine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü.

Kırmızı okla gösterilen her iki 9 numaralı kromozomların q kolunun heterokromatin bölgelerinde artış mevcuttur.



Şekil 30 : 46,XX, 17 p+ Polimorfizmine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü.

Kırmızı okla gösterilen 17 numaralı kromozomun p kolunda artış mevcuttur, yeşil okla gösterilen 17 numaralı kromozom ise normal yapıdadır.



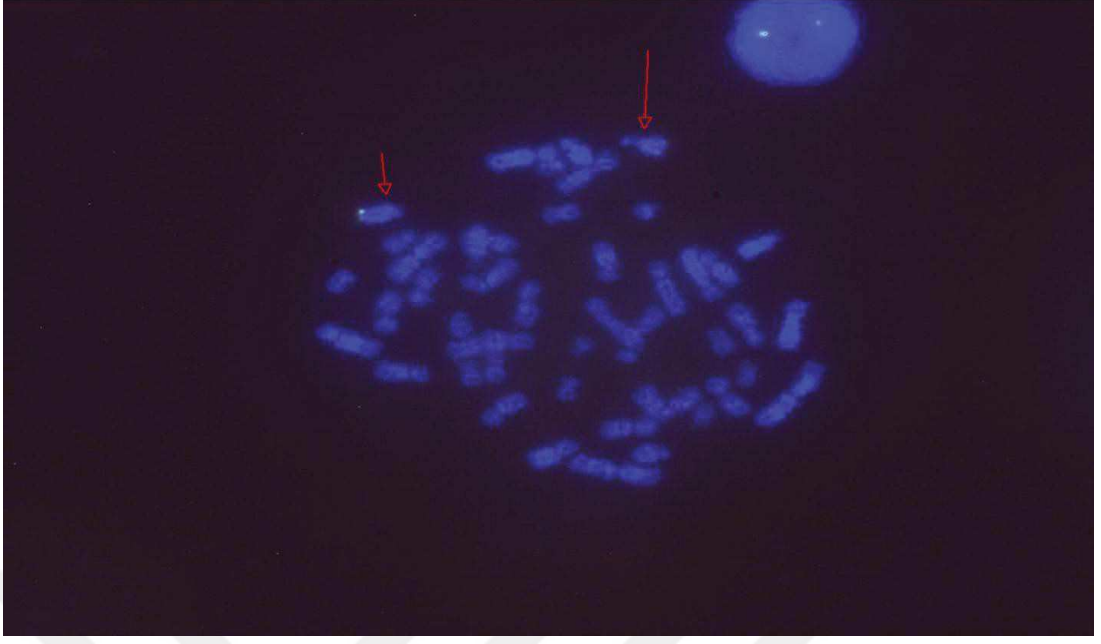
Şekil 31 : 46,XX, 17 p+ Polimorfizmine Sahip Olgunun FISH Görüntüsü.

Yeşil okla gösterilen 17 numaralı kromozomun p kolunda artış mevcuttur.



Şekil 32 : 46,XY,inv(13) Polimorfizmine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü.

Kırmızı okla gösterilen 13 numaralı kromozomda inversiyon mevcuttur, yeşil okla gösterilen 13 nolu kromozom ise normal yapıdadır.



Şekil 33 : 46,XY,inv(13) Polimorfizmine Sahip Olgunun FISH Görüntüsü.

Kırmızı okla gösterilen 13 numaralı kromozomda inversiyon mevcuttur.



Şekil 34 : 46,XX, 22 ps+ Polimorfizmine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü.

Kırmızı okla gösterilen 22 numaralı kromozomun p kolunun satellit bölgesinde artış mevcuttur, yeşil okla gösterilen 22 nolu kromozom ise normal yapıdadır.



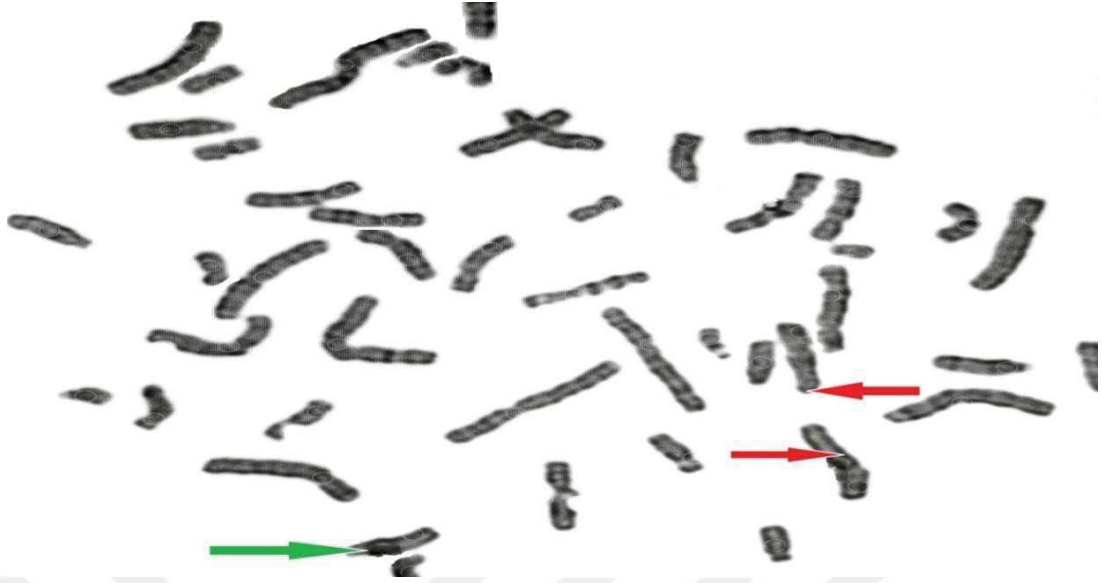
Şekil 35 : 47,XXX Kromozom Anomalisine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü.

Kırmızı oklarla gösterilen X cinsiyet kromozom yapısı normalde 46,XX olması gerekirken 47,XXX (Triple X Sendromu) düzeninde görülmektedir.



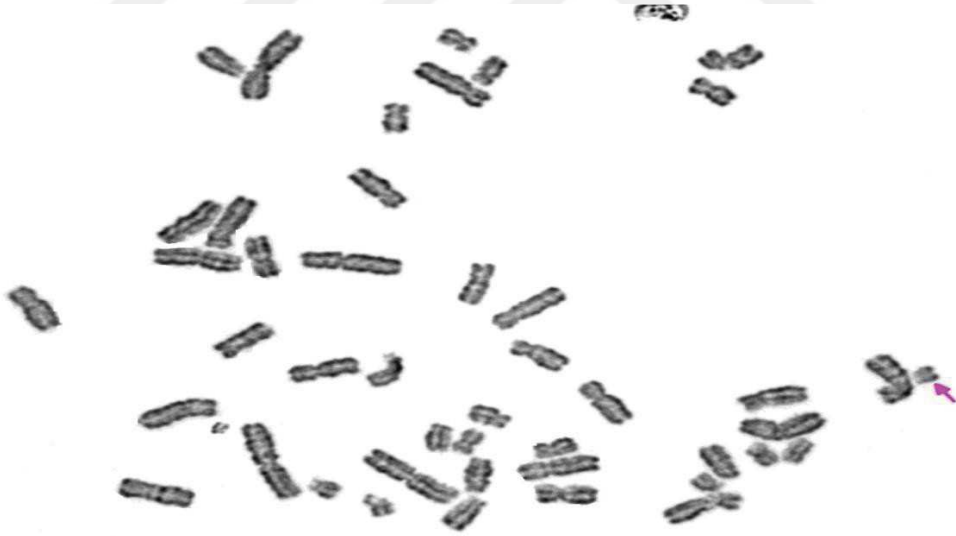
Şekil 36 : 46,XX,inv(x)(p11.1;q12) Kromozom Anomalisine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü.

Kırmızı oklarla gösterilen X kromozomunun p kolunda bulunan 11.1 numaralı bölge ile q kolunda bulunan 12 numaralı bölge arasında inversiyon mevcuttur, yeşil renkli gösterilen X kromozomu ise normaldir.



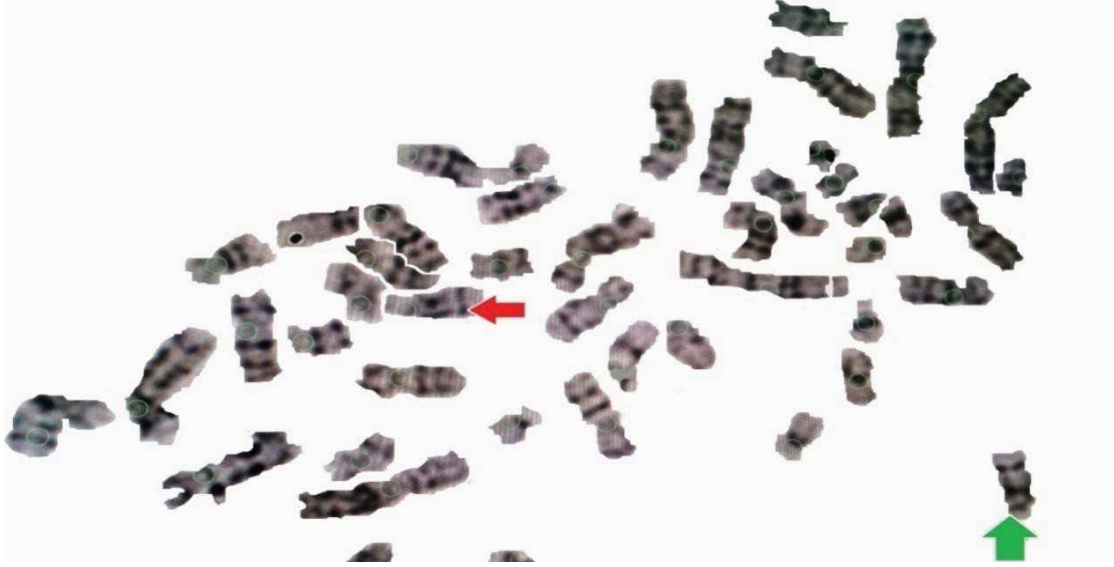
Şekil 37 : 46,XXY (Klinefelter Sendromu) Kromozom Anomalisine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü.

Kırmızı oklarla gösterilen X, yeşil renkli gösterilen Y kromozomudur. 46,XY olması gereken dizilim yerine 46,XXY dizilimi mevcuttur.



Şekil 38 : 46,X,idic(Y)(pter-q12::q12-pter) Kromozom Anomalisine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü.

Pembe okla gösterilen izodisentrik Y kromozomunu göstermektedir. Y kromozomunda bulunan p kolu terminal bölgeyle q kolu 12 numaralı bölge mesafesinde kopma, q kolu 12 numaralı bölgesiyle p kolunun terminal bölgesi arasında bağlanma mevcuttur.



Şekil 39 : 46,XY, 14 ps+ Polimorfizmine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü.

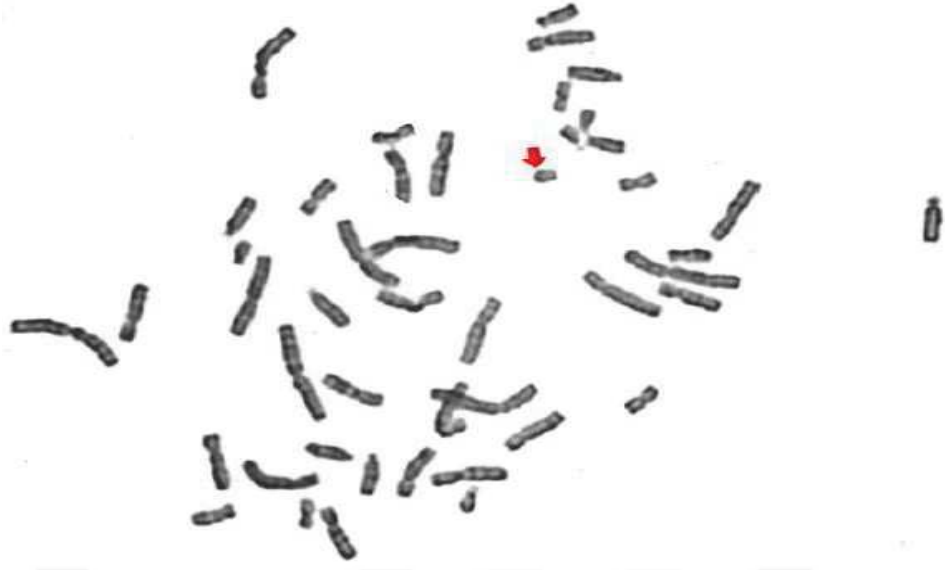
Kırmızı okla gösterilen 14 numaralı kromozomun p kolunun satellit bölgesinde artış mevcuttur. Yeşil okla gösterilen 14 nolu kromozom ise normaldir.



Şekil 40 : 46,XY, 22 p+ Polimorfizmine Sahip Olgunun Metafaz Görüntüsü.

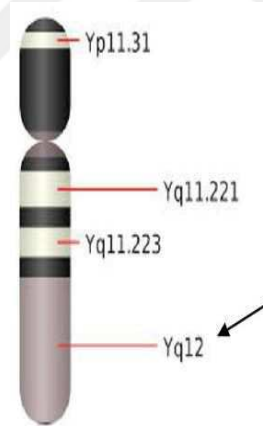
Kırmızı okla gösterilen 22 numaralı kromozomun p kolunda artış mevcuttur. Yeşil okla gösterilen 22 nolu kromozom ise normaldir.

2013 yılında infertiliteye sahip olan erkek hasta kliniğe başvurmuş, yapılan sitogenetik analiz sonucunda hastanın Y kromozomunun q kolunun 12 numaralı bölgesinde delesyon olduğu saptanmıştır.



Şekil 41 : 46,XY,del(Y)(q12) Kromozom Anomalisi Bulunan Hastanın Metafaz Görüntüsü.

Y kromozomunun q kolu 12 numaralı bölgesinde delesyon mevcuttur. Delesyon kırmızı ok ile gösterilmiştir. Şekil 42’de ise; Y kromozomunun q kolunun 12 numaralı bölgesini ideogram olarak gösteren şekil yer almaktadır.



Şekil 42: Y Kromozom İdeogram Görüntüsü

5. TARTIŞMA

İnfertilite bir çiftin, kadın yaşı 35'in altında olduğunda 12 ay veya daha uzun süre; kadın yaşı 35'in üstünde olduğunda ise 6 ay veya daha uzun süre korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye (haftada 2 gün) rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır. Daha önce gebeliği olmayan çiftler primer infertil, daha önce gebeliği olan çiftler ise sekonder infertil olarak kabul edilirler (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2008). Hormon durumu, yaş, egzersiz eksikliği, obezite veya enfeksiyöz hastalıkların yanı sıra, infertilite faktörleri immünolojik, psikolojik, cerrahi veya tıkanıklıktan veya azospermi gibi gametlerde tanımlanmış anormallikler ile ilişkili olabilir. Çiftlerin yaklaşık %20'sinde infertilite nedeni açıklanamamaktadır (Uehara ve ark., 2001). Yukarıda sayılan faktörlerin çoğunun genetik bir bileşene sahip olma ihtimali yüksek olsa da, azalan doğurganlığa genetik katkının doğru olarak değerlendirilmesi zordur. Bununla birlikte, genetik ve / veya karyotipik analizler; kistik fibrozis (CFTR) genindeki mutasyonlar, Y kromozom genlerindeki mutasyonlar veya mikrodelesyonlar, veya esaslı sayısal veya yapısal kromozomal aberasyonların varlığı gibi infertilite fenotipi ile birlikte spesifik (sito) genetik durumların ilişkisini ortaya koymuştur (Shah ve ark., 2003). Sitogenetik incelemeler, IVF veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) tedavisi isteyen çiftlerde gerçekleştirilir. Bunlar infertil hastalarda tanısal bir amaca hizmet eder. Bu hastalarda bulunan kromozom anomalileri arasında Klinefelter sendromu, XYY karyotip veya Turner sendromu ve varyantları gibi sayısal anomaliler, XX erkek veya XY dişi gibi cinsiyette tersine dönmeler ve Robertsonian veya karşılıklı translokasyonlar ve inversiyonlar gibi yapısal anomaliler bulunabilir. Bir hastada infertilitenin kromozomal kökenini bulmak prognostik bir değere sahiptir, çünkü IVF veya ICSI sonrası elde edilen gebeliklerin yönetimine yardımcı olur ve prenatal veya preimplantasyon genetik teşhisin önerilmesinde yol gösterebilir.

Etyolojisi klinik olarak bulunamayan ve kromozomların genetik nedenle ortaya çıkan hastalıkların tanısında, sitogenetik yöntemlerle incelenmesi önem kazanmaktadır. Sitogenetik analizlerde, genellikle Giemsa Bantlama Tekniği (GTG) kullanılır ve bu teknikle kromozomda 400-500 bant seviyesinde inceleme yapılırken,

aynı zamanda kromozom anomalisi olarak 5-10 megabazlık DNA bölgesini de görebilmektedir. Sitogenetik geleneksel yöntemler nadiren; marker ve derivatif kromozomların, kompleks kromozom anomalilerini ortaya çıkarmada eksik kalmaktadır. Geleneksel sitogenetik yöntemlerin eksik kaldığı durumlarda, daha duyarlı yöntemlerin kullanılması gereklidir. Böylece, FISH tekniği geleneksel sitogenetiğin tamamlayıcısı olmaktadır. FISH, geleneksel sitogenetik analizler ile ortaya çıkarılmayan çok küçük kromozom anomalilerinin (submikroskobik delesyonlar, translokasyonlar, inversiyonlar, duplikasyonlar ve marker kromozomlar) bulunmasında başvurulan ileri bir yöntemdir. FISH tekniği ile geleneksel bantlama ile bulunamayan 5 mb'dan küçük kromozom anomalilerinde kullanılmaktadır (Levsky ve ark., 2003). İleri ve spesifik kromozom analizleri için FISH ve MikroArray-CGH teknikleri de kullanılmaktadır. İnfertiliteye neden olabilecek birçok neden bulunmaktadır. Bu nedenler arasında, genetik faktörlerin temelini oluşturan kromozomal anomaliler önemli yer tutar. Tüm genetik defektler; kromozom aberasyonları, DNA kopya sayısı varyantları (mikrodelesyonlar ve duplikasyonlar), tek gen bozuklukları, kompleks durumlar ve epigenetik bozukluklar olarak kategorilere ayrılabilir. Bu sebeple yaptığımız çalışma, Çanakkale ili ve çevresinde infertilite olgularına ait kromozomal anomali, polimorfizm sayı ve türlerinin belirlenmesi önemini içermektedir.

Araştırmamızda 2011-2017 yılları arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Tanı Merkezi'nde Değerlendirilen İnfertilite Olgularına ait Sitogenetik Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesiyle primer ve sekonder infertilite olgularının etiolojisinde hangi tip kromozom anomalilerinin ve polimorfizmlerin rol oynadığının, gerek tanı ve gerekse bu ailelere preimplantasyon, genetik tanı seçeneğinin sunulmasındaki yerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Kromozom analizi yapılarak sonuçlar, normal kromozom ve kromozom anomalisi, polimorfizm bulunan hasta sayıları olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar, istatistiksel değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Kromozom anomalisi ve polimorfizm bulunan hastalar öncelikle ortaya çıkarılmış, daha sonra olması halinde diğer sitogenetik analiz sonuçlarıyla birlikte analiz edilmiştir. Her hastanın, metafazlarına geleneksel tripsin-GTG bantlama yöntemi uygulanmıştır. Metafazlar ise; periferik kan lenfosit kültürleri ile elde edilmiştir. İleri ve spesifik kromozom

analizleri için bazı hastalarda sonuçlar FISH ve MikroArray-CGH teknikleri ile korele edilip rapor edilmiştir. Genellikle kullanılan FISH yöntemi kromozomların bazı bölümlerinde ortaya çıkan artış ya da azalışları veya telomerik kısımdaki kararlılığı sonuçlayabilmek açısından kullanılmış ve herhangi bir delesyon ya da duplikasyonu ortaya çıkarmak adına fayda sağlamıştır. 2011 yılında hastalarımıza sadece rutin olarak periferik kan lenfosit kültürleri ile elde edilen metafazların tripsin-GTG bantlama tekniği ile kromozom analizi yapılmıştır. 2015 yılında ek olarak 46,XY,t(4;5)(qter;q13.2) kromozom anomalisine sahip hastaya MikroArray-CGH, 46,XX,dup(22)(q13.2) kromozom anomalisine sahip hastaya, DiGeorge FISH ve MikroArray yapılmıştır. 45,X/46,XX/47,XXX görülen hastamıza XY FISH, 46,XX,9qh+/inv(X), kromozom anomalisine sahip hastaya FISH yapılmıştır.

Kromozom anomalisi ve polimorfizm tespit edilen hastaların eğer varsa diğer sitogenetik analiz sonuçlarına da bakılmıştır. Saptanan kromozom anomalilerinin yıllara göre dağılımlarının; 2011 yılında 16 hastanın 2'sinde (%12.5), 2012 yılında 90 hastanın 8'inde (%8.9), 2013 yılında 81 hastanın 8'inde (%9.9), 2014 yılında 63 hastanın 16'sında (%25.4), 2015 yılında 92 hastanın 28'inde (%30.5), 2016 yılında 84 hastanın 45'inde (%53.6), 2017 yılında 53 hastanın 12'sinde (%22.7) kromozom anomalisi ve polimorfizm tespit edilmiştir. 479 olgu ile yaptığımız çalışmada büyük bir oranda %14 (67/479) 9qh+, %4.6 (22/479) oranda diğer polimorfizmler (Yqh+ ve satellit artışları), %4 oranda (19/479) majör yapısal kromozomal anomali, %2.3 (11/479) oranda majör sayısal kromozomal anomali (delesyon, duplikasyon, translasyon, inversiyon) görülmüştür.

Çalışmamızda infertilite çiftlerinde en yüksek oranda saptanan kromozom anomalisinin kromozom 9 uzun kol polimorfizmi (9qh+) olduğu anlaşılmıştır. Bu durumun değerlendirilen toplam 479 olgunun 67'sinde (%14) olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca 2017 yılında kromozom 13'de (inv13) görülen yapısal kromozom anomalilerindeki artış dikkat çekmektedir.

Çalışmada yapılan değerlendirme sonuçlarına göre 2011 yılında 16 hastanın 1'inde kromozom anomalisi, 1'inde ise polimorfizm, 2012 yılında 90 hastanın 4'ünde kromozom anomalisi, 4'ünde ise polimorfizm, 2013 yılında 81 hastanın 5'inde kromozom anomalisi, 3'ünde polimorfizm, 2014 yılında 63 hastanın 4'ünde kromozom anomalisi, 12'sinde polimorfizm, 2015 yılında 92 hastanın 10'unda

kromozom anomalisi, 18'inde polimorfizm, 2016 yılında 84 hastanın 5'inde kromozom anomalisi, 40'ında polimorfizm ve 2017 yılında 53 hastanın 1'inde kromozom anomalisi , 11'inde ise polimorfizm tespit edilmiştir. Saptanan kromozom anomali ve polimorfizm tiplerinin yıllara göre dağılımları ise; 2011 yılında 1 hastada resiprokal translokasyon(3 ve 4 nolu kromozomlar arası), 1 hastada Yq+ , 2012 yılında 1 hastada 9qh+, 1 hastada inversiyon 9, 1 hastada Yq+, 3 hastada XXY, 1 hastada 21 ps+, 1 hastada 14 ps+ satellit artışı, 2013 yılında, 1 hastada inversiyon 15, 2 hastada inversiyon 9, 3 hastada XXY, 1 hastada 21 ps+, 1 hastada 22 p+ satellit artışı, 2014 yılında 9 hastada 9qh+, 1 hastada inversiyon 15, 2 hastada inversiyon 9, 1 hastada inv x, 1 hastada der(22), 1 hastada 14 ps+ satellit artışı, 1 hastada XXY(Klinefelter Sendromu) saptanmış, 2015 yılında 16 hastada 9qh+, 1 hastada inversiyon 15, 1 hastada inv x, 2 hastada resiprokal translokasyon(4,5 ve15,17 nolu kromozomlar arası), 3 hastada XXY(Klinefelter Sendromu), 1 hastada XXX(Trizomi X), 1 hastada duplikasyon 22, 1 hastada 17 p+ satellit artışı, 1 hastada 45,X/46,XX, 1 hastada 16 nolu kromozomda delesyon saptanmış, 2016 yılında 32 hastada 9qh+, 2 hastada inversiyon 22, 1 hastada inversiyon 9, 2 hastada 15 ps+ satellit artışı, 1 hastada idic(Y)(isodisentrik y), 3 hastada duplikasyon 22, 1 hastada 21 ps+, 2 hastada 22 ps+ satellit artışı ve 2017 yılında ise, 9 hastada 9qh+, 1 hastada XY,robt(14;21); 14 ve 21 nolu kromozomlar arasında robertsonian translokasyon ,1 hastada inversiyon 15, 1 hastada 21 ps+ satellit artışı saptanmıştır.Elde edilen sonuçlar 7 farklı yıl açısından (2011-2017) karşılaştırıldığında özellikle 2014 yılında olguların daha fazla oranda (%6.3) kromozom anomalisine , 2016 yılında ise; (%47.7) oranında polimorfizme sahip oldukları rapor edilmiştir.

Bu sonuçlara göre; 2011 senesinden itibaren anomalili ve polimorfizimli hastalarda artış gözlenmiştir. Yıllara göre kromozom anomali oranları; %6.2, %4.4, %6.1, %6.3, %1, %5.9, % 1.8, yine yıllara göre polimorfizm oranları ise; %6.3, %4.5, %3.8, %19.1, %29.5, %47.7, %20.9 şeklinde sıralanmıştır.

Kromozom anomalileri sayısal ve yapısal anomaliler olarak ikiye ayrılabilir. Yapısal kromozom anomalileri; inversiyon, delesyon, duplikasyon ve translokasyondur. Yapısal kromozom bozukluğu olan translokasyonlar, infertil erkeklerde normal populasyona oranla 8.5 kat, inversiyonlar ise 8 kat daha sık gözlenmektedir. Sayısal kromozom anomalilerinden en sık görülenleri ise;

Klinefelter sendromu, XYY erkek, XX erkek ve miks gonadal disgenezidir (MGD). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak olguların %2.3'ünde majör sayısal kromozom anomalisi saptanırken, %4'ünde majör yapısal kromozom anomalisi saptanmıştır.

Klinefelter sendromu (1000 erkekte bir) genellikle tüm hücrelerde (tam gelişmiş trizomi) veya "mozaik" formunda olabilen karyotip 47,XXY ile ilişkilidir. Spermatojenik yetmezliğin çeşitli dereceleri vardır, ancak erkekler genellikle mozaik olmadıkça sterildirler (Rives ve ark., 2000). Görünen tam gelişmiş trizomi vakalarında bile, işleyen germ hücrelerinin XY olduğu (dolayısıyla hastalar gonadal mozaikler) gösterilmiştir ve bu erkeklerde görülen testis ortamının kromozom ayrımı hatalarına yol açtığına dair kanıtlar vardır. Bu nedenle, üreyebilen Klinefelter sendromlu erkeklerin anöploid yavrulara sahip olma olasılıkları daha yüksektir (Mroz ve ark., 1999). 47,XYY 1000 erkek doğumda bir görülür ve Y kromozomunun ikinci mayozda ayrılmamasından dolayı ortaya çıkar. Bu, insan koryonik gonadotropinin normal fonksiyonunu etkileyen gonadal ortamda anormal bir hormonal dengeye neden olur (Attanasio ve ark., 1982). Bazı spermatogonik bozukluklar normaldir (Skakkebaek ve ark., 1973). 47, XXY'de olduğu gibi, fertil 47,XYY erkeklerinin gonadal mozaikler olduğuna inanılmaktadır. Bu, bir Y kromozomunun kaybının ardından, XY hücrelerinin aneuploid hücreler üzerinde selektif bir avantaja sahip olduğu bir germ hücre çizgisi rekabeti sürecinin, normal spermatozoid gelişmesinden sorumlu olduğunu gösterir (Melnyk ve ark., 1969). 47, XXX; 1000 kadından birinde meydana gelen, vakaların %95'inde ekstra X kromozomu, maternal kökenli ve maternal yaşla ilişkilidir (Hassold ve ark., 1996). 47,XXX kadınların çoğunluğu normal boy, kilo ve mental fonksiyona sahiptir, puberte öncesi normal gelişim gösterirler ve fertildirler. Ancak yaklaşık 30'lu yaşlarında erken bir menopoza başlangıcına sahiptirler (May ve ark., 1990). Klinik özellikler için X inaktivasyonundan kaçan genlerin artan dozu ve dört veya daha fazla X kromozomu olan bireyler bildirilmiştir. Semptomların şiddeti, X kromozomlarının sayısı ile orantılı olarak artar. Çalışmamızda; 13 hastada 47,XXY, 1 hastada 47,XXX ve 1 hastada 45,X/46,XX şeklinde sayısal kromozomal anomali tespit edilmiştir.

Dengeli kromozomal translokasyonlar, iki kromozomda kırılma ve kromozomal fragmanların anormal onarımını içerir, bu da herhangi bir genetik materyalin kaybı olmaksızın bir kromozomdan diğerine genetik materyalin transpozisyonu ile sonuçlanır. Vakaların büyük çoğunluğunda, translokasyon kesme noktalarından biri önemli bir geni veya pozisyon etkilerini kesmedikçe, dengeli translokasyonların taşıyıcıları fenotipik olarak normaldir. Bir genin ekspresyonun yukarı ya da aşağı regüle edildiği bir bölgeye transloke edilmesi durumunda, kanser riskinin artmasıyla sonuçlanabilir, örneğin translokasyon bir tümör baskılayıcı geni etkisiz hale getirebilir ya da bir onkojeni aktive edebilir (McLachlan ve ark., 2010). Bununla birlikte, fenotipik olarak normal iken dengeli kromozomal translokasyonların taşıyıcıları, düşük doğurganlık, spontan abortus veya doğum kusurları yaşayabilir. Bu translokasyonların gametlerde normal mayoz bölünmesi, translokasyonda yer alan kromozomal bölgelerin çoğalmasına veya silinmesine yol açabilir (Tempest ve ark., 2010). Translokasyon taşıyıcılarında azaltılmış fertilité, kısmen kromozomal translokasyonlar için mayoz bölünme sırasında, homolog kromozomların eşlenmesini mümkün kılmak üzere, dört değerlikli veya üç değerlikli bir yapı (sırasıyla karşılıklı ve Robertsonian translokasyonlar) oluşturmak için gerekliliğin bir sonucu olabilir. Quadrivalent veya trivalent oluşumu, öncelikle, böyle bir yapı oluşturmak için mekanik ve zaman kısıtlamaları ve ikincisi, genetik olarak dengesiz gamet üretmek için eğilimli olan yapıların ayrılması sonucu olarak, doğurganlığın azalmasına yol açabilir (Shah ve ark., 2003, Tempest ve ark., 2010).

Robertsonian translokasyonları sadece akrosentrik kromozomları, özellikle de 13, 14, 15, 21 ve 22 numaralı kromozomları içerir. Bu durumda, translokasyon iki akrosentrik kromozomun merkezi füzyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Karşılıklı translokasyonlar, en az bir akrosentrik olmayan kromozomu içeren, iki veya daha fazla kromozom arasındaki materyal değişimini içerir. Karşılıklı translokasyon taşıyıcılarında genetik danışmanlık açısından, translokasyonların büyük çoğunluğunun bireysel ailelere özgü olması nedeniyle durum çok daha karmaşıktır. Robertsonian translokasyonları insanlarda en sık görülen yapısal kromozom anomalileridir. Sıklıkla Robertsonian translokasyon taşıyıcıları sağlıklıdır ancak yüksek bir infertilite riski, yavrularda aberasyon ve spontan abortus riski taşırlar. Aberasyonlar infertil erkek hastaların yaklaşık %1.6'sında bulunur. Biz

çalışmamızda 3 hastada translokasyon ve 1 hastada Robertsonian translokasyon 45,XY,robt(14;22) saptadık.

Kromozomal translokasyonlarda olduğu gibi, inversiyonlar infertiliteye, spontan abortuslara ve doğum kusurlarına neden olabilir. Mayoz sırasında, kromozomlar homolog kromozomların eşleşmesini sağlamak için özel yapılar (inversiyon döngüleri) oluşturmaya zorlanır. Bu ilmeklerin oluşumu, inversiyon döngüsünün oluşumu ile ilgili mekanik ve zaman kısıtlamaları nedeniyle doğurganlığı etkileyebilir (Shah ve ark., 2003). Brown ve arkadaşları tek sperm PCR da, bu döngüler içindeki rekombinasyonun azaldığını ve bunun da mayozda bir bozulmaya yol açabildiğini ve dolayısıyla hücrelerin apoptozunun azalmış sperm sayımına yol açabileceğini göstermiştir (Brown ve ark., 1998). Ek olarak, rekombinasyon, inversiyon döngüsü içinde gerçekleşmelidir, bu, dengesiz gametlerin bir oranını üretecektir (Chandley ve ark., 1987). Biz çalışmamızda; 2 hastada inv9, 1 hastada inv13, 3 hastada inv 15, 5 hastada inv9(11p;13q), 1 hastada inv(15)(p11,2;q13), 1 hastada inv(22)(p13,3;q13,2), 1 hastada inv(x)(p11,1;q12) saptadık.

İnfertil erkek popülasyonda kromozomal varyantların görülme sıklığı, Y kromozomundaki polimorfik varyasyonlara bağlanabilir ve bunlar muhtemelen normalde eksprese edilen genler üzerindeki bu heterokromatik varyasyonların susturucu etkisinden dolayı erkek infertilitesine veya subfertiliteye katkıda bulunur (Hemming ve Burns, 1979). Normal erkek popülasyonda Hou ve Wang, 6286 erkek üzerinde yapılan bir genetik araştırmada Yq + prevalansının %3.6 olduğunu bildirmişlerdir (Hou ve Wang, 1999). Nagvenkar ve ark. , Hintli bir nüfusta Yq + 'nın %3.4'ünü bildirmişlerdir (Nagvenkar ve ark., 2005). Christofolini ve arkadaşları çalışmalarında Yqh + karyotip varyantı olan 7 hastanın 16'sında azospermi olduğunu görmüşlerdir (Christofolini ve ark., 2012). Genişlemiş ve varyant Yqh + 'nın ortaya çıkması muhtemelen, gen / transkripsiyonun, yakın çevredeki gen / gen promotörleri üzerindeki sessizleştirme etkisinden dolayı önlenmesi ile ilişkili olabilir (Minocherhomji S ve ark. 2009). Y kromozomundaki heterokromatik varyasyonlar, indüklenmiş epigenetik değişiklikler / modifikasyonlar yoluyla ciddi erkek faktör infertilitesiyle ilişkilendirilebilir (Eiben ve ark., 1987, Nakamura ve ark., 2001). Biz çalışmamızda, 3 hastada Yq+'lığı saptadık.

İzodisentrik Y (Idic Y) kromozomları, Y kromozomunun en sık bildirilen yapısal anormalliklerinden biridir (Hsu 1994). Bu anormal kromozomlar iki sentromer arasında uzanan simetri eksenine ayna görüntüsü olarak konumlandırılan iki özdeş kollardan oluşur (Fong 2000). İki sentromerin varlığına bağlı olarak, bu kromozomlar hücre bölünmesi sırasında çoğu zaman dengesizdir (Buchanan ve ark., 1976, Daniel ve ark., 1980). Sonuç olarak, kromozomal mozaizm yaygındır ve çoğu hastada 45, X hücre çizgisi vardır (Hsu 1994, Tuck-Muller ve ark., 1995). Fenotipik olarak, bu mozaik karyotipler, gonadal disgenezis ve Turner's sendromu gibi geniş bir dizi klinik özellik ile ilişkilidir (Hsu ve ark., 1994, Alvarez-Nava ve ark., 2003). Klinik fenotipler, kırılma noktalarının yeri arasındaki dinamik etkileşimin yanı sıra en önemlisi 45,X olan spesifik hücre çizgilerinin oranı ve doku dağılımı sonucunda olabilir (DesGroseilliers ve ark., 2006, Xu ve ark., 2010). Önemli olarak, Y kromozomunun uzun kolundaki kırılma noktalarına sahip idic Yp, kritik azospermi faktörü (AZF) bölgelerinin delesyonuna veya yeniden düzenlenmesine yol açabilir (Vogt ve ark., 1995). Bu AZF bölgelerinin kaybı değişik derecelerde spermatojenik başarısızlıkla sonuçlanır ve idic Yp hastalarında infertilitenin önerilen mekanizmasıdır (DesGroseilliers ve ark., 2006, Faure ve ark., 2007). İzodisentrik Y, Y kromozomunun genel bir aberasyonudur ve çoğu olguda mozaik bir formda bulunur (Hsu ve ark., 1994, Tuck-Muller ve ark., 1995). Idic Y'li hastaların fenotipleri azospermi ve erkeklerde küçük testis oluşumuyla değişkendir (Hsu ve ark., 1994, Alvarez-Nava ve ark., 2003, DesGroseilliers ve ark., 2006). Bu hastalardaki spermatojenik başarısızlık derecesi, bazılarında intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu için yeterli sperm üretmek üzere değişebilir (Lange ve ark., 2009, Antonelli ve ark., 2011). Erkek infertilitesiyle ilgili güncel literatür azospermi faktörünün (AZF) spermatogenezdeki önemini vurgulamıştır (Vogt ve ark., 1995, Poongothai ve ark., 2009). AZF bölgesinde spermatogenez için önemli olan en az 16 gen ürünü keşfedilmiştir ve bu bölgelerdeki delesyonların erkek faktör infertilitesinde değişen derecelere neden olduğu bilinmektedir (Li ve ark., 2008, Poongothai ve ark., 2009). Azospermi her ne kadar izodisentrik Y kromozomu olan erkeklerde sık görülse de, spermatojenik başarısızlığın nedenini anlamak sadece Yq boyunca meydana gelen ve genellikle AZF delesyonu ve / veya rekombinasyonu ile sonuçlanan kırılma noktalarına sahip idicYp hastaları için açıktır (Vogt ve ark., 1995,

Lange ve ark., 2009). Bu nedenle, kritik AZF genlerinin kaybı, bu idic Yp erkeklerin çoğunda spermatogenik başarısızlık için mevcut nedeni ortaya koymaktadır. Çalışmamızda 1 hastada idic Y saptadık.

Robertsonian ve karşılıklı translokasyonlara ve inversiyonlara ek olarak, sitogenetikçiler tarafından ‘normal’ olarak kabul edilen kromozomlar üzerinde polimorfik varyantlar da vardır, çünkü bunlar heterokromatik bölgeleri içerir ve belirgin klinik öneme sahip olmayan genel popülasyonda meydana gelirler (Borgaonkar 1997). Bununla birlikte, önceki çalışmalarda bu varyantların insidansının infertil hastalarda (Madon ve ark. 2005), tekrarlayan düşüklerden muzdarip çiftlerde (Iyer ve ark., 2007) ve zayıf sperm kalitesi olan erkeklerde (Nakamura ve ark., 2001, Nagvenkar ve ark., 2005, Collodel ve ark., 2006) daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu varyantlar, temel heterokromatinin kantitatif / konumsal modifikasyonlarıdır. Temel heterokromatin, kromozomlar 1, 9 ve 16’da (sentromerik bölge), Y kromozomunun uzun kolunun uzak ucu ve D/G grubu akrosentrik kromozomların kısa kollarında lokalize yüksek oranda tekrarlanan uydu DNA dizilerinden oluşur. En sık infertilite ile ilişkili heterokromatik varyantlar, kromozom 9 ve Y kromozomunun varyantlarıdır. Kromozom 9, perisentromerik bölge (9p11-12 ve 9q11-12/13 arasında) heterokromatin açısından zengin olduğundan, akrosentrik olmayan insan kromozomları arasındaki en yüksek morfolojik varyasyon derecesini gösterir (Humphray ve ark., 2004). En sık görülen polimorfizmler 9qh + ve 9qh-’ı takiben perisentrik inversiyonlardır (Verma ve ark., 1978). Kromozom 9 perisentrik inversiyonlar genel popülasyonda en sık görülen inversiyonlardır (Ferguson-Smith ve ark., 1974). Onların tekrarlayan düşükler, konjenital anormallikler (Uehara ve ark., 1992) ve infertilite ile ilişkisi konusunda çeşitli yayınlanmış görüşler vardır (Teo ve ark., 1995). Son zamanlardaki deliller, kromozom 9’daki perisentrik inversiyon varlığının sperm anöploidi oranının artmasıyla ilişkili olduğunu ispatlamıştır. Bu spermatogenezdeki mayotik segregasyonu etkiliyor gibi görünmektedir (Collodel ve ark., 2006). Ayrıca erkeklerde zayıf seminal kalite ve infertilite ile ilişkili görünmektedir (Mozdarani ve ark., 2007). 9qh + varyantı da insanlarda sık görülür (Codina-Pascual ve ark., 2006) ve infertil hastalarda bu varyant sıklığında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (Minocherhomji ve ark., 2009). Benzer şekilde, Y kromozomu

polimorfizmlerinin (Yqh+ ve Yqh-) önemsiz varyantlar olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, yakın zamandaki çalışmalar, azoospermik ve oligozoospermik erkekler arasında fertil erkeklere kıyasla daha yüksek Y kromozom polimorfizmleri sıklığını göstermektedir (Penna Videau ve ark., 2001; Nagvenkar ve ark., 2005). Akrosentrik kromozomlarda heterokromatin varyantları bir başka sık kromozom polimorfizmidir. Bu heteromorfizmler, histon proteinleri ile ilişkili ribozomal genler içeren nükleolar organizatör bölgelerine (NOR'ler) yakın kromozomun kısa kolunda heterokromatin artışını göstermektedir. Bu nedenle, kromatin veya proteinlerdeki değişiklikler ve DNA'nın metilasyonu gibi diğer epigenetik varyasyonlar gen ekspresyonunu etkileyebilir ve mayotik arreste yol açabilir (Liu ve ark., 2008). Bernabeu Enstitüsü'ne başvuran 866 infertil hasta ve 685 gamet donörü üzerinde Morales ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada 1, 9, ve 16'ncı kromozomların uzun kollarında lokalize sentromerik heterokromatin uzunluğundaki varyasyonlar (1qh+, 9qh+, 9qh-, 16qh+) ve Y kromozomu üzerindeki distal heterokromatin (Yqh+) bildirilen polimorfizmlerdir. Akrosentrik D ve G grubu kromozomların (13, 14, 15, 21 ve 22) uydularının (ps+) artmış uzunlukları da rapor edilmiştir. Onlar bu polimorfizmlerin çalışmalarında artış gösterdiğini ve daha önceki çalışmalarla benzer şekilde mayozda haraplanmaya ve fertilitede azalmaya yol açabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda toplam 11 hastada kromozom p veya q kolu /satellit artışı saptanmıştır.

İnsan kromozom 9'un DNA dizisi ve analizi, onun yapısal olarak oldukça polimorfik olduğunu ve nüfusun %1'inden fazlasında perisentrik inversiyonlar meydana gelirken, insanların %6-8'inde heteromorfik olan heterokromatinin en büyük otozomal bloğunu içerdiğini ortaya koymuştur (Humphray ve ark., 2004). Kromozom 9, mayotik metafaz I yayılımlarında (Sarrate ve ark., 2004) asimetrik bivalan üreten kırıklara ve sperm çalışmalarında yapısal kromozom sapmalarına özellikle yatkın olarak tanımlanmıştır (Templado ve ark., 2005). Christofolini ve arkadaşlarının çalışmasında perisentrik inversiyon, örneklemin %2.3'ünde kromozom 9'da belirlenmiştir (Christofolini DM ve ark. 2012). Genel popülasyonda, bu inversiyonun sıklığı %1-1.65 gibi düşüktür. Kromozom 9'daki bu inversiyonların fenotipik bir etkisinin olmadığı bilinmesine rağmen, daha önceki çalışmalarda kromozom 9'un inversiyonu ve erkek infertilitesinin ilişkili olduğu düşünülmüştür

(Tomaru ve ark., 1994, Sasagawa ve ark., 1998, Davalos ve ark., 2000). Perisentrik inversiyonlar, aynı kromozom içerisinde biri sentromerinin her iki yanında, biri 180° döndürülmüş ve ters çevrilmiş bölümün tekrar birleşmesi sonucu oluşan iki kopukluktan kaynaklanan yapısal kromozomal anormalliklerdir. Ters çevrilmiş bölge yalnızca heterokromatin içeriyor olsa bile, spermatogenezi bozabilir ve bir inversiyon döngüsü oluşturarak dengesiz gamet üretimine neden olabilir (Morel ve ark., 2007). Bir kromozom tersine döndürülürse, mayotik makineler tarafından bir eşleştirme döngüsü oluşturulması üzerine uygulanan mekanik ve zaman kısıtlamaları mayoz bölünmeyi geciktirebilir. Eşleştirme döngüsünde rekombinasyon azaltılır ve bu da mayoz bölünmede bozulmaya yol açar (Brown ve ark., 1998, Anton ve ark., 2002, Lissitsina ve ark., 2003, Ichioka ve ark., 2005). İnfertil erkeklerden oluşan 90 hastayla yapılan çalışmada ,inv (9) (p11;q13) kontrollerden üç kat daha sık izlemiştir. Collodel ve arkadaşları (Collodel G ve ark., 2006) kromozom 9 inversiyon taşıyıcısı olan 18 erkeğin sperm kalitesini incelemişler ve azoospermiden ciddi şekilde değişmiş sperm morfolojisi, motilite ve mayotik ayırma kadar çeşitli etkiler bulmuşlardır.

Genişlemiş kromozom 9 heterokromatin (9qh +) bir polimorfizm olarak kabul edilir ve insidansı genel popülasyonun %6 ila %8'i arasında tahmin edilmektedir. Bu heteromorfizm, iki homolog arasındaki morfolojik farklılıklardan dolayı muhtemelen sinapsı zorlaştırır ve bunun sonucunda da geciktirebilir veya önleyebilir (Codina-Pascual ve ark., 2006). Morales ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada, infertil popülasyonlarda polimorfizm insidansı daha yüksek bir oranda gösterilmiştir. Bu gözlem, bu polimorfizmlerin varlığı ile infertilite arasında olası bir ilişkiyi önermekte ve daha önce yayınlanmış verileri desteklemektedir. Daha önceki çalışmalarda da görüldüğü gibi, her bir varyantın analizi ayrılarak infertil hastalarda Morales ve arkadaşları 9qh + artışını göstermişlerdir. Morales ve arkadaşları çalışmalarında ilginç olarak, akrosentrik kromozomlardaki spesifik olarak 21 nolu kromozom üzerinde sperm anöploidisinin polimorfizmlerle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Onlar, FISH ile saptanan anormal spermlerli erkeklerin %20'sinin 21ps + varyantı taşıdıklarını, buna karşın normal FISH sonuçları olan erkeklerin yalnızca %4.5 oranında 21ps + varyantı taşıdıklarını bildirmişlerdir. Bu bulgular ışığında, bu varyantların hepsinin erkek gametlerde mayotik ayırımı etkileyebileceğini ve

aneuploid embriyoların daha yüksek bir orana neden olabileceğini varsaymışlardır (Morales R ve ark. 2016). Çalışmamızda infertil olgularda en yüksek oranda 479 olgunun 67'sinde saptanan (%14) kromozom 9 uzun kol polimorfizmi (9qh+) olduğunu gördük.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu sonuçlara göre 2011 senesi itibariyle kromozom anomalisi gösterilen hasta sayısı artış göstermiştir ve kromozom anomalisi , polimorfizm oranları sırası ile %12.5 , % 8.9, %9.9, % 25.4, % 30.5, % 53.6 , % 22.7 olarak bulunmuştur. 479 olgu ile yaptığımız çalışmada büyük bir oranda %14 (67/479) 9qh+, %4.6 (22/479) oranda diğer polimorfizmler (Yqh+ ve satellit artışları), %4 oranda (19/479) majör yapısal kromozomal anomalisi, %2.3 (11/479) oranda majör sayısal kromozomal anomalisi (delesyon, duplikasyon, translokasyon, inversiyon) görülmüştür. Bizim çalışmamızda; 9qh+ (67/479) %14 oranında ,inversiyon (14/479) %3 oranında , duplikasyon (4/479) %0.9 oranında, translokasyon (3/479) %0.7 oranında, delesyon (1/479) %0.2 oranında bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 239 kadın, 240 erkek hasta olmak üzere toplam 479 olguda inversiyon tespit edilen 10 erkek olguda (10/240) %4.2 oranında, 4 kadın olguda %1.7 oranında (4/239), translokasyon tespit edilen 1 kadın olguda %0.4 oranında (1/239), 2 erkek olguda %0.8 oranında (2/240), duplikasyon tespit edilen 3 erkek olguda %1.3 oranında (3/240), 1 kadın olguda %0.4 oranında (1/239) olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, mevcut araştırma projemiz kapsamında yapılan değerlendirme sonucunda infertil olan çiftlerde sayısal kromozom anomalisinin az olduğu fakat önemli oranda yapısal kromozom anomalilerine sahip oldukları ortaya konmuştur. Elde edilen sonuçlar 7 farklı yıl açısından (2011-2017) karşılaştırıldığında özellikle 2014 yılında olguların daha fazla oranda (%6.3) kromozom anomalisine sahip oldukları ve 2016 yılında ise; olguların daha fazla oranda (47.7) polimorfizme sahip oldukları rapor edilmiştir. Bu artışın, laboratuvar alt yapı ve tanı olanaklarının gelişmesi, tanıda birden fazla tekniğin birlikte kullanılması ve korelasyonlarının yapılması ile açıklamak mümkündür. Araştırma sonunda elde edilen bulgular, infertiliteye neden olan etiyolojik faktörler içinde, kromozomal anomaliler ve polimorfizmlerin önemli rol oynayabileceğini , Çanakkale ili ve çevresindeki infertil bireylerde, sitogenetik araştırmanın yapılmasının gerekliliğini ortaya koymuştur. Ayrıca araştırma sonuçları, infertilite olgularının karyotip ve kromozom analizlerinde birbirini destekleyen birden fazla tekniğin birlikte kullanımının etkin ve

doğru tanı için önemli olduğunu ortaya koymuştur. Ortaya konabilen kromozomal değişimler genetik danışmanın odak noktasını oluşturarak ailelere preimplantasyon öncesi yol gösterici olacaktır.Aynı zamanda

Elde ettiğimiz sonuçlar, literatürle birleştirildiğinde, ICSI öncesi erkek ve kadın partnerlerin karyotiplendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Bir kromozomal anomali tespit edilirse, muhtemelen prenatal tanı ile takip edilen yeterli genetik danışmanlık önerilmelidir.



7. KAYNAKLAR

- Abdul R ve Seema M. Effect of clinical/sub-clinical hypothyroidism on fertility in infertility case and the response of treatment for hypothyroidism on fertility in cases of infertility. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS). 2015; 14(2):5-8.
- AbdullGaffar B, Kamal MO ve Hasoub A. The prevalence of abnormal cervical cytology in women with infertility. Diagn Cytopathol. 2010; 38(11):791-794.
- Azziz R, Diamanti-Kandarakis E, Futterweit W ve Norman R .The androgen excess and PCOS society criteria for the polycystic ovary syndrome: The complete task force report. Fertility and Sterility. 2009; 91(2):456-488.
- Andersen B ve Ostergaard L. [Chlamydia and infertility]. Ugeskr Laeger. 2012; 174(41):2452-5.
- Aziz N. Laparoscopic evaluation of female factors in infertility. J Coll Physicians Surg Pak. 2010; 20(10):649-652.
- Akın H ve Yüce H. Cytogenetic and FISH analyses of the abortus materials: A useful Approach Towards Genetic Counseling for the Couples with Recurrent Spontaneous Abortions. Firat Tıp Dergisi. 2004; 9:72-74.
- Attanasio A, Blank B, Rager K ve Gupta D. Effect of human chorionic gonadotropin on the plasma levels of testosterone, estradiol, sex hormone binding globuline and free testosterone in Klinefelter syndrome Endokrinologie. 1982; 80:129–134.
- Alvarez-Nava F, Soto M, Martinez MC ve arkadaşları. FISH and PCR analyses in three patients with 45, X/46, X, idic(Y) karyotype: clinical and pathologic spectrum. Ann Genet. 2003; 46:443.
- Antonelli A, Marcucci L, Elli R ve arkadaşları. Semen quality in men with Y chromosome aberrations. Int J Androl. 2011; 34:453.
- Anton E, Blanco J, Egozcue J ve Vidal F (2002) Risk assessment and segregation analysis in a pericentric inversion inv6p23q25 carrier using FISH on decondensed sperm nuclei. Cytogenet Genome Res. 2002; 9: 149-154.

- Barbieri RL. Female infertility. In: Strauss FJ, Barbieri RL (Eds). Reproductive endocrinology. Pennsylvania: Elsevier Inc. 5 th ed. 2004;p.663-668.
- Bushnik T, Cook JL, Yuzpe AA, Tough S ve Collins J. Estimating the prevalence of infertility in Canada. Hum Reprod. 2012; 27(3):738-746.
- Basaran S, Engur A, Aytan M, Karaman B, Ghanbari A, Toksoy G ve arkadaşları. The results of cytogenetic analysis with regard to intracytoplasmic sperm injection in males, females and fetuses. Fetal Diagn Ther. 2004; 19:313–318.
- Bohnet HG, Fiedler K ve Leidenberger FA. Subclinical hypothyroidism and infertility. Lancet. 1981; 2:1278.
- Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A ve Liebaers I. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters.Hum Reprod. 2002; 17(10):2600-2614.
- Başaran N. Tıbbi Genetik Ders Kitabı. 1. baskı, Bilim Teknik Yayınevi, 1996.
- Bejjani BA ve Shaffer LG. Application of array-based comparative genomic hybridization to clinical diagnostics. J Mol Diagn. 2006; 8(5):528–533
- Brown GM, Leversha M, Hulten M, Ferguson-Smith MA, Affara NA ve Furlong RA Genetic analysis of meiotic recombination in humans by use of sperm typing: reduced recombination within a heterozygous paracentric inversion of chromosome 9q32-q34.3. Am J Hum Genet. 1998; 62(6):1484-1492.
- Buchanan PD, Wyandt HE, D’Ercole AJ ve arkadaşları. A mitotically unstable human dicentric Y chromosome in a male pseudohermaphrodite. Cytogenet Cell Genet. 1976; 17:42.
- Borgaonkar DS. Chromosomal variation in man: a catalog of chromosomal variants and anomalies. New York: Wiley-Liss, 1997.
- Chandley A. Chromosome anomalies and Y chromosome microdeletions as casual factors in male infertility. Hum Reprod. 1998; 13:45-50.
- Chandley AC. Chromosomal basis of human infertility. Br Med Bull. 1979; 35(18):1186.

- Cardozo ER, Neff LM, Brocks ME, Ekpo GE, Dune TJ, Barnes RB, ve Marsh EE. Infertility patients' knowledge of the effects of obesity on reproductive health outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207(6):509.e1-.e10.
- Chen T, Cheng S, Tsai C ve Juang K. Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic. *Human Reproduction.* 2004; 19(10): 2313-2318.
- Cameron FJ ve Sinclair AH. Mutations in SRY and SOX9: testis-determining genes. *Hum Mutat.* 1997; 9(5):388–395.
- Costes B, Girodon E, Ghanem N ve arkadaşları. Frequent occurrence of the CFTR intron 8 (TG)_n 5T allele in men with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Eur J Hum Genet.* 1995; 3(5):285–293.
- Caronia LM, Martin C, Welt CK ve arkadaşları. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *New Engl J Med.* 2011; 364:215-225.
- Chiang HS, Wu YN, Wu CC ve Hwang JL. Cytogenic and molecular analyses of 46,XX male syndrome with clinical comparison to other groups with testicular azoospermia of genetic origin. *J Formos Med Assoc.* 2013; 112(2):72-78..
- Conn J, Gillam L ve Conway GS. Revealing the diagnosis of androgen insensitivity syndrome in adulthood. *BMJ.* 2005; 331(7517):628-630.
- Collins SA, Walker WT ve Lucas JS. Genetic testing in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: state-of-the-art and future perspectives. *J Clin Med.* 2014; 3(2):491-503.
- Carlo F, Alberto F, Iuca G ve Bruno D. Guidelines for appropriate use of genetic tests in infertile couples. *European Journal of Human Genetics.* 2002; 10:303-312.
- Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL ve Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* 2012; 14(1):10- 26.
- Chandley AC. Infertility and chromosomal abnormality. In *Oxford Reviews of Reproductive Biology* (1984) Chapter 1 Vol 6 JR Clark (Ed). Oxford University Press, Oxford.

- Chandley AC, McBeath S, Speed RM, Yorston L ve Hargreave TB. Pericentric inversion in human chromosome 1 and the risk for male sterility. *J Med Genet.* 1987; 24(6):325-334.
- Christofolini DM, Mafra FA, Neto RP, Barros RASdA ve Santos AAd. Correlation between chromosomal variants and male infertility in a population of brazilian infertile men. *Reproductive Sys Sexual Disord.* 2012; 1:105.
- Collodel G, Moretti E, Capitani S, Piomboni P, Anichini C, Estenoz M ve arkadaşları TEM, FISH and molecular studies in infertile men with pericentric inversion of chromosome 9. *Andrologia.* 2006; 38:122-127.
- Codina-Pascual M, Navarro J, Oliver-Bonet M, Kraus J, Speicher MR, Arango O ve arkadaşları. Behaviour of human heterochromatic regions during the synapsis of homologous chromosomes. *Hum Reprod.* 2006; 21:1490-1497.
- Çolgar U ve Şentürk L. (1995) Açıklanamayan İnfertilite. *Reproduktif endokrinoloji ve infertilite.* p.241.
- De Kretser DM. Male infertility. *Lancet.* 1997; 349:787-790.
- Demirci N ve Coşkun Potur D. Erkek fertilitesi ve riskli yaşam biçimi davranışları. *FN Hem Derg.* 2014; 1:39-45.
- Demir S ve Beji Kızılkaya N. İnfertil çiftlerde sağlıklı yaşam biçimi davranışları (Derleme). 2015; 17(61):136-139.
- Dunaif A, Graf M, Mandeli J ve arkadaşları. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 65:499.
- Demirel A, Güven S ve Gürkan T. İnfertilitede tubo-peritoneal faktör, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2006; 13(3):199-202.
- Demir B, Dilbaz B, Karadağ B, Duraker R, Akkurt O, Kocak M ve Goktolga U. Coexistence of endometriosis and uterine septum in patients with abortion or infertility. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011; 37(11):1596-600.
- Daniel A, Lyons N, Casey JH ve arkadaşları. Two dicentric Y isochromosomes, one without and the Yqh heterochromatic segment: review of the Y isochromosomes. *Hum Genet.* 1980; 54:31.

- DesGroseilliers M, Beaulieu Bergeron M, Brochu P ve arkadaşları. Phenotypic variability in isodicentric Ypatients: study of nine cases. *Clin Genet.* 2006; 70:145.
- Davalos IP, Rivas F, Ramos AL, Galaviz C, Sandoval L ve arkadaşları. inv (9) (p24q13) in three sterile brothers. *Ann Genet* 2000; 43:51-54.
- Elsawi MM, Pryor JP, Klufio G, Barnes C ve Patton MA. Genital tract function in men with Noonan syndrome. *J Med Genet.* 1994; 31(6):468-470.
- Egozcue J, Blanco J, Anton E, Egozcue S, Sarrate Z ve Vidal F. Genetic analysis of sperm and implications of severe male infertility--a review. *Placenta.* 2003; 24 Suppl B:62-65.
- Eiben B, Leiopoldt M, Rammelsberg O, Krause W ve Engel W. High incidence of minor chromosomal variants in teratozoospermic males. *Andrologia.* 1987; 19:684-687.
- Esteves SC ve Chan P. A systematic review of recent clinical practice guidelines and best practice statements for the evaluation of the infertile male. *Int Urol Nephrol.* 2015; 47(9):1441-56.
- Foster JW, Dominguez-Steglich MA, Guioli S ve arkadaşları. Campomelic dysplasia and autosomal sexreversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature.* 1994; 372(6506):525-530.
- Ferlin A, Arredi B ve Foresta C. Genetic causes of male infertility. *Reprod Toxicol.* 2006; 22(2):133- 141.
- Fu L, Xiong DK, Ding XP, Li C, Zhang LY, Ding M, Nie SS ve Quan Q. Genetic screening for chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in Chinese infertile men. *J Assist Reprod Genet.* 2012; 29(6):521-527.
- Foresta C, Moro E ve Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev.* 2001; 22(2):226-239.
- Ferlin A, Raicu F, Gatta V, Zuccarello D, Palka G ve Foresta C. Male infertility: role of genetic background. *Reprod Biomed Online.* 2007; 14(6):734-745.
- Fong MH (ed). *Medical cytogenetics.* 1st ed. CRC Press. 2000; p.728
- Faure AK, Akin-Seifer I, Satre V ve arkadaşları. Fine mapping of rearranged Y chromosome in three infertile patients with nonobstructive azoospermia / cryptozoospermia. *Hum Reprod.* 2007; 22:1854.

- Ferguson-Smith MA. Autosomal polymorphisms. Birth Defects Orig Artic Ser. 1974; 10:19-29.
- Güenalp S, Enginsu E ve Şahin A. Erkeğe bağlı infertilite, Androloji. Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T ve arkadaşları (Editörler). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi'nde. Güneş Kitabevi, 1996: p.1119-1129.
- Givens JR ve Kurtz BR. Understanding PCOS. Gonadotropin down regulation in gynecological practice. 1986; p.355
- Ga Kaltsas, Korbonits M, Isidori AM ve arkadaşları. How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome? Clin Endocrinol (Oxford) 2000; 53:493-500.
- Gordon CM. Functional hypothalamic amenorrhea. New Engl J Med. 2010; 263:365-371.
- Gunel-Ozcan A, Basar MM, Kisa U ve Ankarali HC. Hereditary haemochromatosis gene (HFE) H63D mutation shows an association with abnormal sperm motility. Mol Biol Rep. 2009; 36(7):1709- 1714.
- Gelehrter DT, Collins SF ve Ginsburg D. Medical Genetics. Williams and Wilkins, 1998.
- Gersen S ve Keagle MB. The Principles of Clinical Cytogenetics. Totowa, New Jersey: Human a Press Inc. 2005; 82-84.
- Gardner RJM ve Sutherland GR. Reproductive failure. Chromosome Abnormalities and Genetic Counselling. 3 ed. New York: Oxford University Press. 2004; p.339-349.
- Gardner LI. The lessons of polyploidy. Relation to congenital asymmetry and the Russell-Silver syndrome. Am J Dis Child. 1982; 136(4):292-293.
- Hatherley LI. Lactation and postpartum infertility: the use-effectiveness of natural family planning (NFP) after term pregnancy. Clin Reprod Fertil. 1985;3(4):319-334.
- Homan GF, Davies M ve Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: A review. Hum Reprod Update. 2007; 13(3):209-223.

- Hoşcan MB ve Özgök Y. Cinsel yolla bulaşan hastalıkların üreme ve cinsel sağlığına etkisi. Selahittin Ç ve Ali A. (Editörler) Çevrenin Erkek Cinsel ve Üreme Sağlığına Etkisi ve Korunma Yolları. Türk Androloji Derneği Süreli Yayını 2010: p.319–322.
- Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, Coulson C, Lambert PA, Watt EM ve Desai KM. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 291(6510):1693-1697.
- Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G ve arkadaşları. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod*. 2008; 23:1607-1613.
- Hooghe MT, Debrock S, Hill AJ ve Meuleman C. Endometriosis and subfertility: Is the relationship Resolved? *Seminars in Reprod Med*. 2003; 21(2):243-253.
- Hassa H, Tanir HM ve Uray M. Symptom distribution among infertile and fertile endometriosis cases with different stages and localisations. *European Journal Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2005; (119):82-86.
- Hardelin JP ve Dodé C. The complex genetics of Kallmann syndrome: KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2, et al. *Sex Dev*. 2008; 2(4-5):181-193.
- Harley HG, Rundle SA, MacMillan JC, Myring J, Brook JD, Crow S, Reardon W, Fenton I, Shaw DJ ve Harper PS. Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet*. 1993;52(6):1164-1174.
- Hassold T, Abruzzo M, Adkins K, Griffin D, Merrill M, Millie E, Saker D, Shen J ve Zaragoza M. Humans: incidence, origins and etiology *Environmental Molecular Mutagens*. 1996; 28:167– 175.
- Hemming L ve Burns C. Heterochromatic polymorphism in spontaneous abortions. *J Med Genet* 1979; 16:358-362.
- Hou JW ve Wang TR. Study of human Y chromosome polymorphism in Taiwan. *Acta Paediatr Taiwan*. 1999; 40: 302-304.
- Hsu LY. Phenotype/karyotype correlations of Y chromosome aneuploidy with emphasis on structural aberrations in postnatally diagnosed cases. *Am J Med Genet*. 1994; 53:108.

- Humphray SJ, Oliver K, Hunt AR, Plumb RW, Loveland JE, Howe KL ve arkadaşları. DNA sequence and analysis of human chromosome 9. *Nature*. 2004; 429:369-374.
- Humphray SJ, Oliver K, Hunt AR, Plumb RW, Loveland JE, ve arkadaşları. (2004) DNA sequence and analysis of human chromosome 9. *Nature*. 2004; 429:369-374.
- Iyer P, Wani L, Joshi S, Lakshmi J, Dalvi R, Chavan D ve arkadaşları. Cytogenetic investigations in couples with repeated miscarriages and malformed children: report of a novel insertion. *Reprod Biomed Online*. 2007; 14:314-321.
- Ichioka K, Yoshimura K, Honda T, Takahashi A ve Terai A (2005) Paracentric inversion of chromosome 7(q22-31) associated with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril*. 2005; 83:455- 456.
- Iannaccone A, Gabrilove JL, Sohval AR ve arkadaşları. The ovaries in Cushing's syndrome. *New Engl J Med*. 1959; 261:775-780.
- Joshi JV, Bhandarkar SD, Chadha M, Balaiah D ve Shah R. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *J Postgrad Med*. 1993; 39:137-141.
- Jelewicz R, Wallach EE. Evaluation of the infertile couple in reproductive medicine and surgery. Mosby- Year Book Inc. St. Louis. Pg. 1995;371.
- Jonathan D, Schiff Gianpiero D, Palermo Lucinda L, Veeck Marc GZ, Rosenwaks P ve Schlegel N. Success of testicular sperm injection and intracytoplasmic sperm injection in men with klinefelter syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005; 90(11):6263– 6267.
- Joshi JV, Bhandarkar SD, Chadha M ve arkadaşları. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *J Postgrad Med* 1993; 39:137-141.
- Jackson B ve Telner DE. Managing the misplaced: approach to endometriosis. *Canadian Family Physician* 2006; 52:1420–1424.

- Koulischer L ve Schoysman R. Chromosomes and human infertility. I. Mitotic and meiotic chromosome studies in 202 consecutive male patients. *Clin Genetic*. 1974; 5:116-126.
- Kent-First M, Muallem A, Shultz J, Pryor J, Roberts K, Nolten W, Meisner L, Chandley A, Gouchy G, Jorgensen L, Havighurst T ve Grosch J. Defining regions of the Y-chromosome responsible for male infertility and identification of a fourth AZF region (AZFd) by Y-chromosome microdeletion detection. *Mol Reprod Dev*. 1999; 53(1):27-41.
- Levsky JM ve Singer RH. Fluorescence in situ hybridization: past, present and future. *Journal of Cell Science*. 2003; 116:2833-2838.
- Lindsay RS ve Toft AD. Hypothyroidism. *Lancet* 1997; 349:413.
- Legro RS. Pregnancy considerations in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 2007; 50:295-304.
- Lahn BT ve Page DC. Functional coherence of the human Y chromosome. *Science*. 1997; 278(5338):675-680.
- Lyon A ve Bilton D. Fertility issues in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2002; 3(3):236-240.
- Li LL, Dong Y, Wang RX, An N, Yun X ve Liu RZ. Sperm aneuploidy and implications for genetic counseling in a pedigree of three t(1;3) balanced translocation carriers. *Genet Mol Res*. 2015; 14(2):5003-5009.
- Lange J, Skaletsky H, van Daalen SK ve arkadaşları. Isodicentric Y chromosomes and sex disorders as byproducts of homologous recombination that maintains palindromes. *Cell*. 2009; 138:855.
- Li Z, Haines CJ ve Han Y. "Micro-deletions" of the human Y chromosome and their relationship with male infertility. *J Genet Genomics*. 2008; 35:193.
- Liu L, Li Y ve Tollefsbol T. Gene environment interactions and the epigenetic basis of human diseases. *Curr Issues Mol Biol*. 2008; 10:25-36.
- Lissitsina J, Mikelsaar R, Varb K ve Punab M. Cytogenetic study in infertile men. *Ann Genetic*. 2003; 46:185.
- Mosher WD ve Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: Incidence and trend. *Fertil Steril*. 1991; 56:192-195.

Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA ve Solues MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181:952-955.

Mascarenhas L, Nash Z ve Nathan B. NICE promises on infertility and caesarean section are unmet. *BMJ.* 2013; 18:346.

Matzuk MM ve Lamb DJ. The biology of infertility: research advances and clinical challenges. *NatMed.* 2008; 14(11):1197–1213.

McPhaul MJ, Marcelli M, Zoppi S, Wilson CM, Griffin JE ve Wilson JD. Mutations in the ligandbindingdomain of the androgen receptor gene cluster in two regions of the gene. *J Clin Invest.* 1992; 90(5):2097–2101.

McLachlan RI ve O'Bryan MK. Clinical Review: State of the art for genetic testing of infertile men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(3):1013–1024.

Melmed S, Casanueva F, Hoffman A ev arkadaşları. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:273-288.

Merke DP. Approach to the Adult with congenital adrenal hyperplasia due to 21-Hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:653-660.

March WA, Moore VM, Willson KJ ve arkadaşları. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010; 25:544- 551.

Munis Dünder, *Tıbbi Genetik ve Klinik Uygulamaları*, 2016

Mueller RF and Young ID. Emery's Elements of Medical Genetics. Churchill Livingstone. 1995; p.8- 14.

Manuelidis L. Chromosomal localization of single copy gene by in situ hybridization human beta- globin genes on the short arm of chromosome 11. *Annals of Human Genetics.* 1981; 45:135–141.

Melnyk J, Thompson H, Rucci AJ, Vanasek F ve Hayes S. Failure of transmission of the extra chromosome in subjects with 47XYY karyotype *Lancet.* 1969; 797–798.

- May KM, Jacobs PA, Lee M, Ratcliffe S, Robinson A, Nielsen J ve Hassold TJ. The parental origin of the extra X chromosome in 47,XXX females American Journal of Human Genetics. 1990; 46:754–761.
- McLachlan RI ve O'Bryan MK. J State of the art for genetic testing of infertile men. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(3):1013-1024.
- Minocherhomji S, Athalye AS, Madon PF, Kulkarni D, Uttamchandani SA ve arkadaşları. A case- control study identifying chromosomal polymorphic variations as forms of epigenetic alterations associated with the infertility phenotype. Fertil Steril. 2009; 92: 88-95.
- Madon PF, Athalye AS ve Parikh FR. Polymorphic variants on chromosomes probably play a significant role in infertility. Reprod Biomed Online. 2005; 11:726-732.
- Mozdarani H, Meybodi AM, ve Karimi H. Impact of pericentric inversion of Chromosome 9 [inv (9) (p11q12)] on infertility. Indian J Hum Genet. 2007; 13:26-29.
- Morales R, Lledó B, Ortiz JA, Ten J, Llácer J ve Bernabeu R. Chromosomal polymorphic variants increase aneuploidies in male gametes and embryos. Syst Biol Reprod Med. 2016; 62(5):317- 324.
- Morel F, Laudier B, Guérif F, Couet ML, Royère D ve arkadaşları. Meiotic segregation analysis in spermatozoa of pericentric inversion carriers using fluorescence in-situ hybridization. Hum Reprod. 22: 136-141.
- Mroz K, Carrel L ve Hunt PA. Germ cell development in the XXY mouse: evidence that X chromosome reactivation is independent of sexual differentiation Developmental Biology. 1999; 207:229–238.
- Navot D, Laufer N, Kopolovic J, Rabinowitz R, Birkenfeld A, Lewin A, Granat M, Margalioth EJ ve Schenker JG. Artificially induced endometriyal cycles and establishment of pregnancies in the absence of ovaries. New England J Med. 1986; 314:806-811.
- Nussbaum RL, McInnes RR ve Willard HF. Principles of Clinical Cytogenetics and Genome Analysis.

- Thompson & Thompson genetics in medicine. Elsevier Health Sciences, 8 th ed. 2015.
- Nagvenkar P, Desai K, Hinduja I ve Zaveri K. Chromosomal studies in infertile men with oligozoospermia & non-obstructive azoospermia. *Indian J Med Res.* 2005; 122:34-42.
- Nakamura Y, Kitamura M, Nishimura K, Koga M, Kondoh N ve arkadaşları. Chromosomal variants among 1790 infertile men. *Int J Urol.* 2001; 8:49-52.
- Olooto WE. Infertility in male; risk factors, causes and management- A review. *J Microbiol Biotech Res.* 2012; 2 (4):641-645.
- O'Flynn O'Brien KL, Varghese AC ve Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: areview. *Fertil Steril.* 2010; 93(1):1–12.
- Ocak Z, Üyetüork U ve Dinçer MM. Clinical and prognostic importance of chromosomal abnormalities, Y chromosome microdeletions, and CFTR gene mutations in individuals with azoospermia or severe oligospermia. *Turk J Med Sci.* 2014; 44(2):347-351.
- Perino A, Giovannelli L, Schillaci R, Ruvolo G, Fiorentino FP, Alimondi P, Cefalù E, Ammatuna P. Human papillomavirus infection in couples undergoing in vitro fertilization procedures: impact on reproductive outcomes. *Fertil Steril.* 2011 Apr;95(5):1845-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.047. Epub 2010 Dec 17.
- Parma P, Radi O, Vidal V ve arkadaşları. R-spondin1 is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy. *Nature genetics.* 2006; 38(11):1304–1309.
- Preece MA ve Green A. Pregnancy and inherited metabolic disorders: maternal and fetal complications. *Ann Clin Biochem.* 2002; 39(5):444–455.
- Pişkinpaşa S ve Yıldız BO. Polikistik over sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2005; 36:168–174.
- Pasquali R, Casimirri F, Balestra V, Flamia R, Melchionda N, Fabbri R ve Barbara L. The relative contribution of androgens and insulin in determining abdominal fat distribution in premenopausal women. *J Endocrinol Invest.* 1991; 14:839.
- Peiris AN, Sothmann MS, Aiman EJ ve Kissebah AH. The relationship of insulin to sex hormone binding globulin: role of adiposity. *Fertil Steril.* 1989; 52:69.

- Pai GS, Thomas GH, Mahoney W ve Migeon BR. Complex chromosome rearrangements; report of a new case and literature review. *Clin Genet.* 1980; 18: 436–444.
- Pinkel D ve Albertson DG. Comparative genomic hybridization. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2005; 6:331-354.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2008; 89(6):1603.
- Poongothai J, Gopenath TS ve Manonayaki S. Genetics of human male infertility. *Singapore Med J.* 2009; 50:336.
- Penna Videau S, Araujo H, Ballesta F, Ballescá JL ve Vanrell JA. Chromosomal abnormalities and polymorphisms in infertile men. *Arch Androl.* 2001; 46:205-210.
- Pettenati MJ, Rao PN, Phelan MC, Grass F, Rao KW, Cospers P, Carroll AJ, Elder F, Smith JL ve Higgins MD. Paracentric inversions in humans: a review of 446 paracentric inversions with presentation of 120 new cases. *Am J Med Genet.* 1995; 55(2):171–187.
- Randall JM ve Templeton A. The effects of clomiphene citrate upon ovulation and endocrinology when administered to patients with unexplained infertility. *Hum Reprod.* 1991; 6:659-664.
- Ramos MM, Gameiro S, Soares I, Santos TA ve Canavarro MC. Psychosocial adjustment in infertility: a comparison study of infertile couples, couples undergoing assisted reproductive Technologies and presumed fertile couples. *Psicologia Saude Doenças.* 2010; 11 (2):299-319.
- Roupa Z, Polikandrioti M, Sotiropoulou P, Faros E, Koulouri A, Wozniak G ve Gourni M. Causes of infertility in women at reproductive age *Health Science Journal.* 2009; 3(2):80-87.
- Ramazan-zadeh F, Noorbala AA, Abedinia N ve Naghizadeh MM. Emotional adjustment in infertile couples: systematic review article. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2009; 7:97-103.

- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B ve arkadaşları. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989; 245(4922):1066–1073.
- Rovio AT, Marchington DR, Donat S ve arkadaşları. Mutations at the mitochondrial DNA polymerase (POLG) locus associated with male infertility. *Nature genetics*. 2001; 29(3):261–262.
- Randall JM ve Templeton A. The effects of clomiphene citrate upon ovulation and endocrinology when administered to patients with unexplained infertility. *Hum Reprod* 1991; 6: 659- 664.
- Robinson ACR, Dockeray CJ, Cullen MJ ve Sweeney EC. Hypergonadotrophic hypogonadism in classical galactosaemia: evidence for defective oogenesis: case report. *Br J Obstet Gynecol*. 1984; 91:199.
- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PKOS). Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PKOS consensus workshop group. *Hum Reprod*. 2004; 19:41-47.
- Ross MT, Grafham DV, Coffey AJ, Scherer S, McLay K, Muzny D, Platzer M ve Howell GR. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature*. 2005; 434(7031):325-337.
- Revelli A, Tur Kasoa I, Holte JG ve Massobrio M. *Biotechnology of Human Reproduction*. Parthenon Publishing., 2003
- Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, Fiegler H, Shapero MH, Carson AR, Chen W, Cho EK, Dallaire S, Freeman JL, González JR, Gratacòs M, Huang J, Kalaitzopoulos D, Komura D, MacDonald JR, Marshall CR, Mei R, Montgomery L, Nishimura K, Okamura K, Shen F, Somerville MJ, Tchinda J, Valsesia A, Woodwark C, Yang F, Zhang J, Zerjal T, Zhang J, Armengol L, Conrad DF, Estivill X, Tyler-Smith C, Carter NP, Aburatani H, Lee C, Jones KW, Scherer SW ve Hurles ME. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*. 2006; 444(7118):444–454.
- Rives N, Joly G, Machy A, Siméon N, Leclerc P ve Macé B. Assessment of sex chromosome aneuploidy in sperm nuclei from 47,XXY and 46,XY/47,XXY males: comparison with fertile and infertile males with normal karyotype. *Molecular Human Reproduction*. 2000; 6:107–112.

- Speroff L, Glass MH ve Kase NE. (Eds) Klinik Jinekolojik Endokronoloji Ve İnfertilite. Nobel Kitabevi, 1996:p.583-632.
- Şahmay S. Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite. Meta Basım, İstanbul, 1995.
- Yumru Ender A veÖndeş B. İnfertil Çifte Yaklaşım ve İn VitroFertilizasyon'a Doğru Hasta Seçimi.
- JAREM. 2011; 1:57-60
- Speroff L, Glass RH, Kase NG, Kadın İnfertilitesi. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, 5.
- Baskı, Erk A, 2011:1088-1092.
- Sonntag B, Meschede D, Ullmann V, Gassner P, Horst J, Nieschlag E ve Behre HM. Low-level sex chromosome mosaicism in female partners of couples undergoing ICSI therapy does not significantly affect treatment outcome. Hum Reprod. 2001; 16:1648–1652.
- Sinclair AH, Berta P, Palmer MS ve arkadaşları. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. Nature. 1990; 346(6281):240–244.
- Semple RK ve Topaloglu AK. The recent genetics of hypogonadotropic hypogonadism – novel insights and new questions. Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 72(4):427–435.
- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS ve arkadaşları. Congenital adrenal hyperplasia due to Steroid 21- Hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:4133-4160.
- Schwartz MW ve Seeley RJ. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. New Engl J Med. 1997; 336:1802.
- Sierra S ve Stephenson M. Genetics of recurrent pregnancy loss. Semin Reproductive Medicine. 2006; 24:17-24.
- Simpson JL ve Golbus MS. Genetics of Pregnancy Losses. Genetics in Obstetrics&Gynecology. 2nd Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1992; p.181-200.

- Schena M, Shalon D, Davis RW ve Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science*. 1995; 270 (5235):467–470.
- Shah K, Sivapalan G, Gibbons N, Tempest H ve Griffin DK: The genetic basis of infertility. *Reproduction*. 2003; 126:13-25.
- Skakkebaek NE, Hulten M, Jacobsen P ve Mikkelson M. Quantification of human seminiferous epithelium. II. Histological studies in eight 47 XYY men *Journal of Reproductive Fertility*. 1973; 32:391.
- Sarrate Z, Blanco J, Egozcue S, Vidal F ve Egozcue J. Identification of meiotic anomalies with multiplex fluorescence in situ hybridization: preliminary results. *Fertil Steril*. 2004; 82:712-717.
- Sasagawa I, Ishigooka M, Kubota Y, Tomaru M, Hashimoto ve arkadaşları. Pericentric inversion of chromosome 9 in infertile men. *Int Urol Nephrol* 1998; 30:203- 207.
- Sigman M ve Jarow JP. Male infertility. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ,eds. *Campbell's Urology*. Sekizinci baskı (Türkçe çeviri). Güneş kitabevi Ankara.2002; 1475-1531.
- Şirin A. Tüp bebek (IVF-ET) uygulaması için yatan hastaların sosyodemografik özellikleri ve hemşirelerden beklentileri üzerine bir inceleme. *İ.Ü. Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*. 1998;4,4:27-34.
- Şirin A. (Eds). *Kadın Hastalıkları Ve Hemşireliği Ders Notları*. İzmir; 2002:p.355-364.
- Şencan D, Göksedef Ç. P, Görgen H, Çetin A ve Dane C. İnfertil olgularda uterin kavitenin değerlendirilmesi. *Haseki Tıp Bülteni*. 2006; 44(3):121–122.
- Terzioğlu F, Sandak F ve Kılıç S. Yardımcı üreme teknolojisine katılan çiftlerin anksiyete düzeylerinin belirlenmesi. II. Ulusal Klinisyen Hemşireler Ve Ebeler Kongresi. Antalya,2001
- Tanaka T, Tamai H, Kuma K, Matsuzuka F ve Hidaka H. Gonadotropin response to luteinizing hormone releasing hormone in hyperthyroid patients with menstrual disturbances. *Metabolism*. 1981; 30(4):323-326.

- Talbert LM, Raj MHG, Hammond MG ve Greer T. Endocrine and immunologic studies in a patient with resistant ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1984; 42:741.
- Thonneau P, Marchand S, Tallec A ve arkadaşları. Incidence and main causes of infertility in a resident population of three French regions. *Hum Reprod*. 1991; 6:811-816.
- Toy H, Çapar M ve Baykan M. İnfertilitede tubal faktörlerin araştırılmasında laparoskopinin yeri. *Tıp Araştırmaları Dergisi*. 2007; 5(2):71-73.
- Toya M, Saito H, Ohta N, Saito T, Kaneko T ve Hiroi M. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 2000; 73(2):344-350.
- Tiepolo L ve Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet*. 1976; 34(2):119-124.
- Thompson MW, McInnes RR and Willard HF. *Thompson & Thompson: Genetics in Medicine*. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, USA. 2001; 1447-1449.
- Tekkuş EK. Tekrarlayan düşükleri olan çiftlerde sitogenetik değerlendirme 2016 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi 122 sayfa, İstanbul (Prof. Dr. Şükrü Palanduz)
- Tempest HG ve Simpson JL. Role of preimplantation genetic diagnosis (PGD) in current infertility practice. *Int J Infertil Fetal Med*. 2010; 1:1-10.
- Tuck-Muller CM, Chen H, Martinez JE ve arkadaşları. Isodicentric Y chromosome: cytogenetic, molecular and clinical studies and review of the literature. *Hum Genet*. 1995; 96:119.
- Teo SH, Tan M, Knight L, Yeo SH ve Ng I. Pericentric inversion 9—incidence and clinical significance. *Ann Acad Med Singapore*. 1995; 24:302-304.
- Templado C, Bosch M ve Benet J. Frequency and distribution of chromosome abnormalities in human spermatozoa. *Cytogenet Genome Res*. 2005; 111:199-205.

- Tomaru M, Sasagawa I, Ishigooka M, Hashimoto T, Izumiya K ve arkadaşları
Pericentric inversion of chromosome 9 associated with Sertoli-cell-only tubule.
Urol Int. 1994; 52:118-120.
- Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B ve Poppe K. Endocrine disorders & female
infertility. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011; 25(6):861-873.
- Unutkan A ve Kukulcu K . Management of endometriosis-related pain and role of the
nurse in pain management. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.
2014; 3:804-814.
- Uysal D. Tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerde sayısal ve yapısal kromozom
aberrasyonlarının FISH yöntemi ile ileri düzeyde araştırılması. 2014, Çanakkale
Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans Tezi, 84
sayfa, Çanakkale, (Prof. Dr. Öztürk Özdemir).
- Uehara S, Hashiyada M, Sato K, Sato Y, Fujimori K ve Okamura K: Preferential X-
chromosome inactivation in women with idiopathic recurrent pregnancy loss.
Fertil Steril. 2001; 76:908-914.
- Uehara S, Akai Y, Takeyama Y, Takabayashi T, Okamura K ve Yajima A.
Pericentric inversion of chromosome 9 in prenatal diagnosis and infertility.
Tohoku J Exp Med. 1992; 166:417-427.
- Vann Assche E, Bonduelle M ve Tournaye H. Cytogenetics of infertile men. In:
Steirteghem AV, Devroey P, and Liebaers I, editors. Genetics and Assisted
Human Conception. Hum Reprod. 1996; (11)4:1-24.
- Vahidi S, Ardalan A ve Mohammad K. Prevalence of primary infertility in the
Islamic Republic of Iran in 2004-2005. Asia Pac J Public Health. 2009;
21(3):287-293.
- Visootsak J ve Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal
aneuploidies.
Orphanet J Rare Dis. 2006; 24(1):42.
- Verma RS, Dosik H ve Lubs HA. Size and pericentric inversion heteromorphisms of
secondary constriction regions (h) of chromosomes 1, 9, and 16 as detected by
CBG technique in Caucasians: classification, frequencies, and incidence. Am J
Med Genet. 1978; 2:331-339.

- Vogt PH, Edelmann A, Hirschmann P ve arkadaşları. The azoospermia factor (AZF) of the human Y chromosome in Yq11: function and analysis in spermatogenesis. *Reprod Fertil Dev.* 1995; 7:685.
- Wright KP, Johnson JV. Infertility, in Danforth's Obstetrics&Gynecology. Haney A. (Ed) Philadelphia PA, Lippincott Williams & Wilkins, USA; 2008:p.705-715.
- Wagner T, Wirth J, Meyer J ve arkadaşları. Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9. *Cell.* 1994; 79(6):1111–1120.
- Willard HF. Centromeres of mammalian chromosomes. *Trends in Genetics.* 1990; 6: 410-416.
- Xu J ve Siu VM. Is there a correlation between the proportion of cells with isodicentric Yp at amniocentesis and phenotypic sex? *Prenat Diagn.* 2010; 30:839.
- Young ID. *Medical Genetics.* Oxford University Press, England; 2005:p.51-68.
- Yakut S. Tekrarlayan düşükleri olan ve sitogenetik olarak karyotipleri normal bulunan çiftlerde kriptomatik translokasyonların Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) ile araştırılması 2000 Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi 58 sayfa, Antalya (Yrd. Doç.Dr. Sibel Berker Karaüzüm).
- Yakut S, Berker-Karaüzüm S, Şimşek M, Zorlu G, Trak B ve Lüleci G. Telomere-specific fluorescence in situ hybridization analysis of couples with five or more recurrent miscarriages. *Clinical Genetics.* 2002; 61:26–31.
- Zamani AG ve Durakbaşı Dursun HG. Y kromozomu: azospermi faktör bölgesi, genler ve infertilite. *Selçuk Tıp Dergisi.* 2006; 81-87.

8. ÖZGEÇMİŞ

| | | | |
|-------------------|----------------------------|---------------------|----------------|
| Adı | Derya | Soyadı | ÖZDİL KAHVECİ |
| Doğum Yeri | Ankara/Çankaya | Doğum Tarihi | 20.09.1977 |
| Uyruğu | T.C | TC Kimlik No | 11539269950 |
| E-mail | derya_ozdil_87@hotmail.com | Tel | 0(505)24249422 |

Eğitim Düzeyi

| | Mezun Olduğu Kurumun Adı | Mezuniyet Yılı |
|----------------------|--------------------------------------------|-----------------------|
| Yüksek Lisans | Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi | 2018 |
| Lisans | Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji | 2013 |

A) Laboratuvar Deneyimi

Periferik kan-EDTA, amniyon sıvısından ve solid dokudan (tahlise materyali) DNA izolasyonu, RNA izolasyonu, PCR uygulamaları, Multiplex PCR, Sanger Sekanslama, Tandem PCR, Real Time PCR, Jel elektroforezi, Nanodrop ile DNA-nükleik asit ve proteinlerin miktar ve kalite ölçümü, GTG bantlama, NOR bantlama, Floresan Insitu Hibridizasyon (FISH) analizi, Hücre kültürü (lenfosit), karyotip-kromozom analizi, Harvest.

B) Makaleler(Ulusal)

C) Bildiriler (Uluslararası)

D) Bildiriler (Ulusal)

D1-Sılan Fatma, Özdil Kahveci Derya, Paksoy Barış, Urfalı Mine, Özdemir Öztürk, (2016). Çanakkale Kohortundaki Kadınların Servikal Pap Smearlarındaki

Human Papilloma Virüs'ün(HPV)Prevalansı ve Yüksek Risk Genotipleri. Gevher Nesibe Tıp Günleri 2016-KAYSERİ Sözlü Sunum-Özet Metin

E) Katıldığı Uluslararası ve ulusal konferans ve kongreler

E1-Uluslararası Katılımlı Kök Hücre Sempozyumu 2010,29 Eylül-01 Ekim-SAMSUN.

F) Sertifikalar

F1- Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, İleri Işık Mikroskopi Teknikleri Kursu 2007,01-02 Aralık-ANKARA.



F2- T.C. Ankara Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü, İlkYardım Eğitmeni Sertifikası 2008,21-28 Haziran-ANKARA.

F3- Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, 2012,18-27 Haziran -ANKARA.

9. EKLER

Ek 1: Spiralli Tez Kontrol Formu

| | Evet | Hayır |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|
| 1) Amblem renkli ve 2x2 cm boyutunda olmalıdır. | X | |
| 2) Kapakta sadece başlık bold ve 14 punto, diğer yazılar normal renkte ve 12 punto yazılmalıdır. | X | |
| 3) Tez savunma sınavında kabul edilmiş tezler için, tezin sırtı tez yazım kılavuzuna uygun olarak düzenlenmiş olmalıdır. | X | |
| 4) Kabul edilmiş tez konusu ile tezin baş sayfasındaki tez konusu aynı olmalıdır. | X | |
| 5) Beyan eksiksiz ve imzalı olarak Tez Yazım Kılavuzundaki gibi konmalıdır. | X | |
| 6) Özet ve Summary 250'şer kelimeyi aşmamalıdır. (1 sayfa) | X | |
| 7) Anahtar kelimeler (en fazla) 5 adet olmalıdır. | X | |
| 8) İngilizce özetin başında konu başlığı yazılmalıdır. | X | |
| 9) Metin ve kaynakların tümü 1,5 aralıklı olmalıdır. | X | |
| 10) Tezde yazım karakteri olarak "Times New Roman" kullanılmalıdır. | X | |
| 11) Web sayfa kaynakları metin içinde de geçmelidir (parantez içinde güncelleme tarihi ile birlikte). Kaynaklar bölümünde de cümlelerin en sonunda Erişim adresi ve Erişim tarihi sırasıyla verilmelidir. | X | |
| 12) Çalışmanın Etik Kurul onayı, varsa kurum onayı tezin en arkasına konmalıdır. | X | |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Tarih: 13 / 06 / 2018</p> <p>Öğrenci Adı ve Soyadı, Derya ÖZDİL KAHVECİ</p>  | <p>Tarih: 13 / 06 / 2018</p> <p>Danışmanın Adı ve Soyadı, Prof. Dr. Fatma SILAN</p>  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Ek 2: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Spiralli/Ciltli Tez Yazım Kontrol Listesi**

| KONTROL BAŞLIĞI | ÖĞRENCİ | DANIŞMAN |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Tez yazımında kullanılan yazı tipi | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Sayfa kenar boşlukları | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Kapak sayfası düzeni | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| İç kapak sayfası düzeni | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Onay sayfası düzeni | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Beyan sayfası içeriği ve düzeni | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| İçindekiler sayfası düzeni | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Teşekkür sayfası | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Türkçe özet | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| İngilizce özet | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Simgeler ve kısaltmalar dizini | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Şekiller dizini | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Tablolar dizini | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Tezin ön sayfalarının sıralaması | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Ön sayfaların numaralandırılması | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Sayfalarının numaralandırılması | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Başlıklarının numaralandırılması | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Şekil, resim ve tablo numaralandırması | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Yöntem ve Gereç | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Bulgular | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Tartışma | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Sonuç ve Öneriler | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Kaynaklar | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Atıflar (alıntı ve göndermeler) | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Ekler (etik kurul onayı, vs) | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Tez planı | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Dil (anlatım, yazım –imla) | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Kâğıt ve baskı özelliği | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Tezin son şeklinin elektronik kopyası | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN | <input checked="" type="checkbox"/> UYGUN |
| Tarih: 13 / 06 / 2018 Öğrenci Adı ve Soyadı, Derya ÖZDİL KAHVECİ  | Tarih: 13 / 06 / 2018 Danışmanın Adı ve Soyadı, Prof. Dr. Fatma SİLAN  | |

Ek 3: Başvuru İncelemesi



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 18920478-050.01.04/E.140811
Konu : Başvuru İncelemesi

01.12.2017


Sayın Prof. Dr. Fatma SILAN

Yürütücülüğünü yapmış olduğunuz "Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Tanı Merkezi'nde Değerlendirilen İnfertilite Olgularına Ait Sitogenetik Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi" başlıklı 2011-KAEK-27/2017-E.127958 nolu projeniz ile ilgili olarak Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 29/11/2017 tarih ve 19-16 nolu kararı aşağıdadır.

Bilgilerinize rica ederim.

Karar Tarihi :29.11.2017 14:00
Karar No :2017-19

Karar-16)2011-KAEK-27/2017-E.127958 no'lu araştırma Etik Kurul üyeleri tarafından değerlendirilmiştir; Proje yürütücüsü Prof. Dr. Fatma SILAN'ın çalışması ile ilgili raportörün hazırladığı değerlendirilmenin okunması sonrasında yapılan oylamada "**ETİK KURUL ONAYINI ALIR.**" kararı verilmiştir. (Prof. Dr. Öztürk ÖZDEMİR projede yer aldığından ve Doç. Dr. Coşkun SILAN projede yer alan Prof. Dr. Fatma SILAN'ın eşi olduğundan dolayı bu araştırma önerisi için oy kullanmamışlardır.)

 e-imzalıdır

Prof.Dr. Hakkı Engin AKSULU
Başkan

Not: 5070 sayılı elektronik imza kanunu gereği bu belge elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bilgi için:Faize OTURAN
Sekreter