

**İNFERTİLİTE TANISI ALAN ÇİFTLERDE
POLİMORFİK VARYANT KABUL EDİLEN
KROMOZOM DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yakup Melik ŞENER

Danışman

Prof. Dr. Mustafa YILDIZ

İkinci Danışman

Prof. Dr. Saliha Handan YILDIZ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

Şubat 2022

Bu tez çalışması 19.FEN.BİL.34 numaralı proje ile Afyon Kocatepe Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İNFERTİLİTE TANISI ALAN ÇİFTLERDE
POLİMORFİK VARYANT KABUL EDİLEN
KROMOZOM DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yakup Melik ŞENER

Danışman
Prof. Dr. Mustafa YILDIZ

İkinci Danışman
Prof. Dr. Saliha Handan YILDIZ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

Şubat 2022

TEZ ONAY SAYFASI

Yakup Melik ŞENER tarafından hazırlanan “İnfertilite Tanısı Alan Çiftlerde Polimorfik Varyant Kabul Edilen Kromozom Değişikliklerinin Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması lisansüstü eğitim ve öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca 17/02/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **oy birliği** ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı**’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Mustafa YILDIZ
İkinci Danışman : Prof. Dr. Saliha Handan YILDIZ

Başkan : Prof. Dr. Mustafa YILDIZ

Afyon Kocatepe Üniversitesi,
Fen Edebiyat Fakültesi

Üye : Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Tıp Fakültesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Hakan TERZİ

Afyon Kocatepe Üniversitesi,
Fen Edebiyat Fakültesi

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun
...../...../..... tarih ve

..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

.....
Prof. Dr. İbrahim EROL
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

17/02/2022

Yakup Melik ŞENER

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

İNFERİLİTE TANISI ALAN ÇİFTLERDE POLİMORFİK VARYANT KABUL EDİLEN KROMOZOM DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yakup Melik ŞENER

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa YILDIZ

İkinci Danışman: Prof. Dr. Saliha Handan YILDIZ

İnfertilite, kişinin üreme kapasitesinin bozulması olarak tanımlanan bir hastalıktır. İnfertilitenin patogenezinde genetik faktörlerin etkisi olduğu bilinmektedir. Bu noktada kromozom polimorfizmleri ve infertilite arasındaki ilişki hala tartışmalıdır. Bu nedenle mevcut araştırmada, infertilite tanısı almış ve karyotip analizi yapılmış 178'i kadın, 213'ü erkek toplamda 391 vakanın verileri kromozomal polimorfizmler açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olarak bilinen herhangi bir kalıtsal hastalığı olmayan, akraba evliliği yapmamış, sağlıklı çocuk sahibi olabilen, düşük ve/veya ölü doğum öyküsü bulunmayan 40 çift sitogenetik açıdan değerlendirilmiştir. Vaka grubunun kromozom polimorfizmleri için arşivdeki dosyalarından karyotip örnekleri ve preparat arşivindeki preparatları değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna ait kan örneklerinden kapalı lenfosit kültürü yapılmış ve elde edilen kromozom preparatlarındaki karyotipler analiz edilmiştir. Bu çalışmada, toplam satellit polimorfizmleri (13 ps+, 14 ps+, 15 ps+, 21 ps+ ve 22 ps+) kadın vaka grubunda kontrole göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Vakalarda (178'si kadın, 213'ü erkek) 1qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+, 22ps+ polimorfizmlerinin dağılımlarında cinsiyetle ilişkili bir farklılık belirlenmemiştir. İnfertil kadınlarda en sık 9qh+ (%14,04) varyantına rastlanmıştır. Vaka grubunda (391 kişi) 9qh+ polimorfizmi 40 kişide (%10,23) görülmüştür. Bu oranın kontrol grubundan daha yüksek olduğu göze çarpmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamsız

bulunmuştur. Bu bağlamda, infertilite ve kromozom polimorfizmleri arasındaki ilişkinin varlığını daha net ortaya koyabilmek için örneklem sayılarının fazla olması ve homojen örnek gruplarının seçilmesinin son derece önemli olduğu gözlenmiştir.

2022, x + 64 sayfa

Anahtar Kelimeler: Kromozom, Heteromorfizm, İnfertilite, Sitogenetik.

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

IN COUPLES DIAGNOSED OF INFERTILITY POLYMORPHIC VARIANT ACCEPTED EVALUATION OF CHROMOSOME CHANGES

Yakup Melik ŞENER

Afyon Kocatepe University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Molecular Biology and Genetics

Supervisor: Prof. Mustafa YILDIZ

Co-Supervisor: Prof. Saliha Handan YILDIZ

Infertility is a disease defined as the deterioration of a person's reproductive capacity. It is known that there is a genetic factor in the pathogenesis of infertility. At this point, the relationship between chromosomal polymorphisms and infertility is still controversial. Therefore, in the present study, the data of 391 cases, 178 female and 213 male, who were diagnosed with infertility and underwent karyotype analysis, were evaluated retrospectively in terms of chromosomal polymorphisms. Forty couples, known as the control group, who did not have any hereditary disease, did not have consanguineous marriages, could have healthy children, and did not have a history of miscarriage and/or stillbirth, were evaluated in terms of cytogenetics. The karyotype samples from the archive files and the preparations in the preparation archive were evaluated for the chromosome polymorphisms of the case group. Closed lymphocyte culture was made from the blood samples of the control group and the karyotypes in the chromosome preparations obtained were analyzed. In this study, total satellite polymorphisms (13 ps+, 14 ps+, 15 ps+, 21 ps+ and 22 ps+) were found to be significantly higher in the female case group than in the control. No gender-related differences were detected in the distributions of 1qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+, 22ps+ polymorphisms in the cases (178 female, 213 male). The most common 9qh+ (14.04%) variant was found in infertile women. In the case group (391 individuals), 9qh+

polymorphism was seen in 40 (10.23%). Although this rate was higher than the control group, this difference was found to be statistically insignificant. In this context, it has been observed that it is extremely important to have a large sample size and to choose homogeneous sample groups in order to more clearly demonstrate the existence of the relationship between infertility and chromosomal polymorphisms.

2022, x + 64 pages

Keywords: Chromosom, Heteromorphism, Infertility, Cytogenetic.

TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın konusunun belirlenmesi, deneysel çalışmaların yönlendirilmesi, sonuçların değerlendirilmesi ve yazımı aşamasında yapmış olduğu büyük katkılarından dolayı tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa YILDIZ'a ve ikinci danışmanım Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Saliha Handan YILDIZ'a teşekkürü bir borç bilirim. Araştırma ve yazım süresince yardımlarını esirgemeyen Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN'a öneri, eleştiri ve yardımlarından dolayı teşekkür ediyorum. Moleküler biyoloji ve moleküler genetik konusunda laboratuvar teknikleri ve öğretilerinde yardımlarından dolayı Sayın Öğr. Gör. Cem KARAOSMANOĞLU'na ve öneri ve yardımlarıyla her zaman yanımda olan Sayın Doktora Öğrencisi Nermin AKÇALI'ya teşekkür ederim.

Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nden Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hakan TERZİ ve Sayın Doktora Öğrencisi Emre PEHLİVAN'a ders dönemi ve tez yazım süresince yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Bu çalışmayı 19.FEN.BİL.34 nolu proje ile destekleyen Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne katkılarından dolayı en içten dileklerle teşekkür ederim.

Bu araştırma boyunca maddi ve manevi desteklerinden dolayı aileme teşekkür ederim.

Yakup Melik ŞENER
Afyonkarahisar 2022

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR BİLGİLERİ	2
2.1 İnfertilite	2
2.1.1 İnfertilite Nedenleri	3
2.1.1.1 İnfertilite İmmünolojisi	3
2.1.1.2 Yaş	4
2.1.1.3 Cinsel Birlikteliğin Zamanlaması	6
2.1.1.4 Cinsel Yol ile Bulaşan Hastalıklar.....	6
2.1.1.5 Diyet	6
2.1.1.6 Bağımlılıkların Etkisi	7
2.1.1.7 Stres ve Anksiyete	7
2.1.1.8 Diğer Hastalıklar.....	8
2.1.1.9 Virüsler	8
2.1.2 Kadın İnfertilitesi.....	9
2.1.3 Erkek İnfertilitesi.....	9
2.2 İnfertilite Genetiği	9
2.3 Kromozomlar.....	21
2.3.1 Kromozom Anomalileri.....	23
2.3.2 Kromozom Polimorfizmleri	28
2.4 Kromozom Analiz Yöntemleri	31
2.4.1 Hücre Kültürü	32
2.4.2 Harvest ve Bantlama Teknikleri	32
3. MATERYAL ve METOT	35

3.1 Materyal.....	35
3.1.1 Vaka ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi	35
3.1.2 Gereçler	35
3.1.3 Kimyasallar.....	36
3.1.4 Lenfosit Kültüründe Kullanılan Kimyasallar	37
3.2 Metot.....	38
3.2.1 Kromozom Preparatlarının Hazırlanması.....	38
3.2.1.1 Kapalı Lenfosit Kültürü.....	38
3.2.1.2 Harvest.....	38
3.2.1.3 Preparatların Hazırlanması	39
3.2.1.4 Bantlama.....	39
3.2.1.5 Kromozom Analizi	40
3.2.2 Yüksek Çözünürlüklü Bantlama.....	40
3.2.3 Retrospektif Çalışma	41
3.2.4 İstatistiki Analizler	41
4. BULGULAR	42
4.1 Vaka Grubunda Kromozom Polimorfizmlerinin Dağılımı.....	42
4.2 Kontrol Grubunda Kromozom Polimorfizmlerinin Dağılımı.....	43
4.3 Vaka ve Kontrol Gruplarında Kromozom Polimorfizmlerinin Dağılımı	43
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	46
6. KAYNAKLAR.....	50
ÖZGEÇMİŞ.....	62
EKLER	63

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

A	Adenin
Ba(OH) ₂	Baryum hidroksit
BrdU	Bromodeoksiüridin
dH ₂ O	Distile su
G	Guanin
HCl	Hidroklorik asit
L	Litre
µL	Mikrolitre
mg	Miligram
mL	Mililitre
M	Molar
KCl	Potasyum klorür
Cm	Santimetre
C	Sitozin
T	Timin

Kısaltmalar

AIDS	Acquired Immune Deficient Sendrom
ASA	Antisperm Antikoru
HBV	Hepatit B Virüsü
HCV	Hepatit C Virüsü
HIV	Human Immuno Deficiency Virüs
HPV	Human Papilloma Virüs
SF-1	Steroidojenik Faktör-1
WHO	World Health Organization

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1 Kadın infertilitesi ile ilişkilendirilen genler ve etkileri	12
Şekil 2.2 Y kromozomu mikrolelesyonları	18
Şekil 2.3 850 bant seviyesinde insan kromozomları üzerinde infertilite ile ilişkilendirilmiş 371 gene ait lokusları gösteren idiogramları	19
Şekil 2.4 DNA'nın çift heliks yapısından histon proteinleri ile katlanıp kromozom yapısını oluşturması ve kromozomun sentromer, p ve q kolu	22
Şekil 2.5 Trizomi 21'li bir kadın karyotipi.....	24
Şekil 2.6 13. kromozomun q kolunda delesyon meydana gelmiş bir kadın karyotipi ...	24
Şekil 2.7 Kromozom duplikasyonu	25
Şekil 2.8 2. ve 7. kromozom arasında gerçekleşen resiprokal translokasyonu gösteren bir erkek karyotipi	26
Şekil 2.9 14. ve 15. kromozomlar arasında gerçekleşen Robertsonian translokasyonunu gösteren bir kadın karyotipi	26
Şekil 2.10 9. kromozom p22-q34 bölgelerinde gerçekleşen perisentrik inversiyona sahip bir erkek karyotipi	27
Şekil 2.11 Ring kromozom 4 barındıran bir kadın karyotipi	28
Şekil 2.12 1qh+ barındıran kadın karyotipi.....	29
Şekil 2.13 9qh+ barındıran kadın karyotipi.....	29
Şekil 2.14 inv(9)(p11q13) barındıran kadın karyotipi.	30
Şekil 2.15 14ps+ barındıran erkek karyotipi (2016/1524).	30
Şekil 2.16 22ps+ barındıran erkek karyotipi (2016/1271).	30
Şekil 2.17 Kromozomal polimorfizm örnekleri, ortada idiogram, solda G-bantlama, sağda ise C-bant örnekleri.....	31

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 2.1 Kadın infertilitesinin nedenleri	10
Çizelge 2.2 Erkek infertilitesinin patofizyolojik sınıflandırması	11
Çizelge 2.3 Erkek infertilitesinin etiyolojik nedenleri	11
Çizelge 2.4 Kadın infertilitesi ile ilişkilendirilen genler	13
Çizelge 2.5 Erkek infertilitesinde rol oynayan bazı genler	21
Çizelge 2.6 Kromozomların Denver Sistemine göre sınıflandırılması	23
Çizelge 3.1 Çalışmalarda kullanılan cihazlar ve malzemeler	36
Çizelge 3.2 Kullanılan kimyasallar ve markaları	36
Çizelge 3.3 Lenfosit kültüründe kullanılan kimyasallar ve miktarları	37
Çizelge 4.1 Vaka grubunda kromozom polimorfizmlerinin dağılımı (%)	42
Çizelge 4.2 Vaka grubunda 9qh+ polimorfizminin dağılımı	43
Çizelge 4.3 Kontrol grubunda kromozom polimorfizmlerinin dağılımı (%)	43
Çizelge 4.4 Vaka ve kontrol gruplarında kromozom polimorfizmlerin dağılımı (%)....	44
Çizelge 4.5 Vaka ve kontrol gruplarında satelit polimorfizmlerinin dağılımı	45
Çizelge 3.6 Kadın vaka ve kontrol gruplarında satelit polimorfizminin dağılımı	45
Çizelge 3.7 Erkek vaka ve kontrol gruplarında satelit polimorfizminin dağılımı.....	45

1. GİRİŞ

İnfertilite çiftlerin bir yıllık süre içinde herhangi bir doğum kontrol yöntemini kullanmayıp, düzenli olarak ilişkiye girdikleri halde bir gebelik oluşmamasıdır (Chowdhury vd. 2017). Çiftin bir canlı doğumu yoksa primer infertilite, çiftin bir canlı doğumdan sonra bir canlı doğumun gerçekleşmemesi ise sekonder infertilitedir (Raque-Bogdan ve Hoffman, 2015).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre gelişmiş ülkelerde infertil hastaların %37'sinde kadın faktörü infertilite etkenidir (WHO 2010). Erkek partnerde çoğunlukla sperm sayı azlığı, hareket bozukluğu ve anormal morfolojide sperm varlığı görülür. Anormal sperm parametreleri genel erkek popülasyonunun %7'sinde görülmektedir (Ferlin vd. 2006). Kadın ve erkek infertilitesinde rol oynayan birçok gen bulunmaktadır (Yatsenko ve Rajkovic 2019, Lee vd. 2021).

Kromozomal polimorfizmler, varyasyon olarak kabul edilir ve kromozom segmentlerinin boyutundaki veya boyanmasındaki farklılıklar olarak tanımlanır (Hong vd. 2011). Bunlar, kromozomlardaki heterokromatik segmentlerde, satellitlerde ve satellit saplarında gözlenir. Akrosentrik olmayan kromozomlardaki polimorfik varyasyonlar genellikle kromozom 1, 9, 16'nın uzun kollarındaki parasentrik heterokromatin bölgelerde ve Y kromozomunun distalinde görülür. D ve G grubu (13, 14, 15, 21 ve 22) akrosentrik kromozomlar için varyasyonlar çoğunlukla satellit bölgelerinde veya kısa kollarda meydana gelir. Perisentrik inversiyon 9 [inv(9)] da polimorfizm olarak kategorize edilir (Hong vd. 2011).

Bu tez çalışmasında, 2013-2018 yılları arasında infertilite tanısı ile Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına başvuran ve karyotip analizi yapılmış 178 kadın, 213 erkek toplamda 391 vakanın verileri kromozomal polimorfizmler açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olarak, bilinen herhangi bir kalıtsal hastalığı olmayan, akraba evliliği yapmamış, sağlıklı çocuk sahibi olabilen, düşük ve/veya ölü doğum öyküsü bulunmayan 40 çift sitogenetik açıdan değerlendirilmiştir.

2. LİTERATÜR BİLGİLERİ

2.1 İnfertilite

Menstrüel siklusun gebelikle sonuçlanma olasılığı fekundabilite, canlı doğumla sonuçlanabilme ihtimali ise fekundite olarak adlandırılır (Speroff vd. 1999). İnfertilite ise çiftlerin bir yıllık süre içinde herhangi bir doğum kontrol yöntemini kullanmayıp, düzenli olarak ilişkiye girdikleri halde bir gebelik oluşmamasıdır (Chowdhury vd. 2017). Çiftin daha önceden meydana gelmiş olan bir canlı doğumu yok ise primer infertilite, çiftin bir canlı doğum gerçekleştikten sonra başka bir canlı doğum gerçekleşmemesi durumu ise sekonder infertilite olarak adlandırılır (Raque-Bogdan ve Hoffman 2015).

Çiftlerin %85'inde bir yıl korunmasız cinsel ilişki sonrasında gebelik gerçekleşebildiği için infertilitenin klinik değerlendirmesinde süre olarak bir yıl göz önüne alınır. Ancak fekunditenin yaşın artması ile birlikte progressif olarak azalması ve 35 yaş sonrasında belirgin olarak düşmesi nedeniyle 35 yaş üstü kadınlarda 6 aylık sürede gebelik oluşmadığı takdirde infertilite değerlendirmesi önerilmektedir (Speroff vd. 1999).

İnfertilite bireylerin yaşamsallığını etkilememektedir. Bununla birlikte, bireylerde psikolojik, ekonomik ve aile içi problemler gibi sorunlara neden olmaktadır. Bu problemlerin oluşmasında, bireylerin ailelerinden ve toplumdan gördükleri baskının da etkisi büyüktür. Aile ve toplumun bireye yüklediği anne-baba olma rolü ve bireyin neslini devam ettirme yetisinin eksikliğinden dolayı birey kendini yetersiz görmekte ve bunun sonucunda psikolojik problemler yaşanmaktadır. İnfertilite çiftler arasında yaşanan birbirlerine karşı suçlayıcı tavırların oluşmasına ve evliliklerin son bulmasına neden olabilmektedir (Sarı ve Erciyes 2021).

Yapılan demografik araştırmalar 1950'lerin başından itibaren doğum oranlarında özellikle Avrupa ülkelerinde belirgin azalma meydana geldiğini göstermektedir. Dünya genelinde infertiliteden etkilenme oranı %9-30 olarak rapor edilmektedir. Gelir düzeyi yüksek ülkelerde nüfusun yaklaşık %15'inin, gelir düzeyi düşük ülkelerde ise

%30'unun infertiliteden etkilendiği görülmektedir (Petraglia vd. 2013). Bu artışa, kadınların geleneksel rollerindeki değişim, çiftlerin ileri yaşta evlenmeleri ve çocuk sahibi olmayı ertelemelerinin yanı sıra alkol, sigara gibi madde kullanımı, beslenme alışkanlıklarının değişmesi, cinsel yolla bulaşan hastalıkların artması gibi riskli yaşam biçimi davranışları da neden olmaktadır (Cahill and Wardle 2002, Teskereci ve Öncel 2013).

Dünya genelinde her 8 çiftten biri infertilite ile karşılaşabilmektedir (İnt. Kyn. 1). Türkiye'de evli çiftlerin %10-20'sinde infertilite gözlenmektedir. Bu bağlamda, ülkemizde her 6 kadından biri infertilite sorunu ile karşı karşıyadır (Koçyiğit 2012).

2.1.1 İnfertilite Nedenleri

Bireyin fertil olarak en verimli olduğu yaşlar kadınlarda 30'lu yaşlarda, erkeklerde ise 40'lı yaşlardan sonra düşmeye başlar. Başarılı üreme, fonksiyonel gonadların ve diğer üreme organlarının gelişimi, cinsiyetin belirlenmesi, gametogenez, karmaşık nöroendokrin süreçlerin hassas bir şekilde düzenlenmesi gibi çoklu faktörlerin mükemmel uyumunu gerektirdiğinden, dünya çapında çiftlerin yaklaşık %10-15'ini etkileyen üreme bozuklukları ve kısırlığın yüksek prevalansı şaşırtıcı değildir. Fertiliteyi etkileyen önemli faktörler arasında bireylerin yaşı, cinsel birlikteliğin sıklığı ve zamanı gibi pek çok faktör sayılabilir (Denson 2006).

2.1.1.1 İnfertilite İmmünolojisi

İmmün sistem ile infertilite arasındaki ilişki yapılan çalışmalarda, antisperm antikörlerinin (ASA) varlığı gösterilmiş ve antisperm antikörlerinin infertiliteye neden olduğu anlaşılmıştır. ASA infertil çiftlerin %10-30'unu etkilemekte ve çiftlerde üretilen ASA spermin yüzey antijenleri ile etkileşerek spermin hareketliliğini, dişi üreme sisteminde taşınımını, implantasyonu etkileyerek dölleme olayının bozulmasını, embriyonun gelişimi ve büyümesini engellemektedir (Rao 2014). Erkeklerde antisperm antikörleri ergenlik ile birlikte üretilmeye başlar. Erkeklerde spermlerin antikörler ile etkileşimi kan testis bariyeri ile engellenir. Ancak bu bariyer travma, iltihaplanma gibi

nedenlerle zarar görürse antikorlar ile spermiler karşılaşır (Rao 2014). Kadınlarda cinsel ilişkiden sonra kadın cinsel organındaki sperm, antisperm antikorlarının üretimine neden olur. Aynı zamanda mukozal zarın yırtılması veya oral veya anal ilişki de ASA üretimine neden olur (Golomb vd. 1986).

2.1.1.2 Yaş

Gebe kalma şansını veya infertilitenin tedavisini etkileyen önemli faktörlerden olan yaş özellikle kadınlarda etkili bir faktördür (Mathews ve Hamilton 2009). Çocuk doğurma yaşının yükselmesinin nedenleri arasında yükseköğretim ve kariyer planları, ekonomik kaygılar gibi nedenler sayılabilir (Bayer vd. 2006). Kadınlarda 24 yaşından sonra doğurganlık azalmaya başlar ve 35 yaşından sonra bu düşüş daha da hızlanır. En fazla oosit sayısı ise dişi fetüsün gelişiminin 20. haftasında 6-7 milyon olarak görülür. Doğumla birlikte bu sayı sürekli olarak azalır ve 37 yaşında bir kadın doğduğundaki yumurtaların sadece %1'ine yaklaşık 25.000 yumurtaya sahiptir. Ancak 37 yaşından sonra atrezinin arttığı gözlenmiştir (Faddy vd. 1992).

Yaş faktörü yumurta sayısının azalmasıyla birlikte yumurta kalitesini de olumsuz yönde etkilemektedir. İleri anne yaşı ile birlikte doğurganlık azalır. Bu azalma, öncelikle düşük yumurta kalitesinden kaynaklanmaktadır. Çünkü genç, verimli donörlerden yumurtalar kullanıldığında ileri anne yaşındaki kadınlarda başarılı gebelikler önemli ölçüde artmaktadır (Van Voorhis 2007). İleri yaş mayoz bölünmede hatalara ve kromozom sayısının anormal olduğu anöploidik durumlara neden olabilmektedir. İnsan sperminde mayoz yaklaşık 50-70 gün sürer. Bununla birlikte, insan oositlerinde mayoz, çoklu hücre döngüsünün başlamasını ve durmasını içeren onlarca yıllık bir süreçtir (Munne vd. 1995, Wartosch 2021). İnsanlarda yumurta anöploidisi ileri anne yaşı ile ilişkilidir ve çoğu kromozom ayrılma hatası mayoz I sırasında meydana gelir (Hassold ve Hunt 2001).

Dişilerde mayoz bölünme, özellikle uzun süreli olmasının ve iki hücre döngüsü arasında durmasının sonucu olarak hataya açıktır. İnsanlarda, oositler fetal gelişim sırasında mayoza girer ve mayoz I'in profazında durur. Bu durum, ergenlik süreci ile birlikte

hormonal uyarımın etkisi ile mayotik yeniden başlatma meydana gelip yumurtlama oluşuncaya kadar sürdürülür. Homolog kromozomlar, mayoz I'in tamamlanmasıyla ayrılır ve oosit doğrudan mayoz II'ye ilerler, mayoz II'nin metafazında durdurulur ve bu noktada hücreye yumurta denir. Yumurta döllenirse, kardeş kromatitlerin ayrılmasıyla mayoz II tamamlanır. Tüm bu süreçte, rekombinasyondaki hatalar, uygun olmayan iğ oluşumu ve mikrotübül-kinetokor etkileşimleri ve iğ düzeneği kontrol noktasındaki kusurlar dahil olmak üzere, anöploidinin mayotik kökenlerini açıklamak için birçok moleküler mekanizma öne sürülmüştür (Hunt ve Hassold 2008, Eichenlaub-Ritter vd. 2010, Jones ve Lane 2012).

Kırk yaş üzerinde anöploidik vakaların görülme sıklığı %60'ın üzerindedir. İleri yaş gebeliklerde düşük veya kromozomal anomali görülmesi olası bir durumdur (Hook ve Cross 1983). Kadınlarda ileri yaş oositlerde anöploidi oranını arttırmaktadır. Spermlerde ise anöploidi oranı %2 iken, spermlerde otozomal kromozomlarda oluşan anöploidi ile ilerlemiş yaş arasında bir ilişki gözlenmemiştir (Luetjens vd. 2002). Cinsiyet kromozomlarında ise ileri yaşın dizomi riskini arttırdığı bildirilmiştir (Lowe vd. 2001).

Erkekler de kadınlar ile aynı nedenlerden baba olmayı ileri bir zamana ertelemektedir. İlerleyen yaş ile birlikte erkeklerde de üreme fonksiyonlarında azalma görülmektedir. Testislerde sperm üremi 40 yaş ile birlikte azalma göstermektedir (Vermeulen 1991). 75 yaşında bir erkek 20 yaşlarındaki bir erkeğe göre dolaşımda bulunan testosteron miktarında yarıya kadar bir azalma göstermektedir (Goemaere vd. 2001). Yaşlanma ile birlikte sperm hareketliliğinde ve morfolojisinde değişimler gözlenir. Ancak bu etki kadınlarda gözlemlendiği kadar net değildir ve kayıtlara geçen en yaşlı baba olma yaşı 94'dür (Seymour vd. 1935). Birçok ülkede, ortalama babalık yaşı yükseliyor ve artan raporlar, ileri yaşın erkek doğurganlığını benzer şekilde etkilediğini gösteriyor. Mazur ve Lipshultz (2018), yaşlı erkeklerin daha kötü semen parametrelerine, daha kötü üreme sonuçlarına ve yavrularında artan sağlık sorunları riskine sahip olduklarını bildirmişlerdir.

2.1.1.3 Cinsel Birlikteliğin Zamanlaması

Hamileliğin oluşmasında önemli faktörlerden biride cinsel birlikteliğin yumurtlama dönemine göre zamanlanmasıdır. Hasta bireyler için hamilelik şansını en üst düzeyde yakalamak için uygun zaman ve sıklık her zaman merak konusu olmuştur. Yapılan bir çalışmada 221 kadından yumurtlama günlerini belirlemek için günlük idrar örneği ve ilişkiye girdikleri günler kayıt altına alınmıştır (Wilcox vd. 1995). Gebelik durumu yumurtlama gününden sonraki 6 gün içinde gözlenmiştir. Bu araştırma sonucunda hamilelik şansı en fazla yumurtlamadan 2 gün önce meydana gelmektedir. Yumurtlamadan sonra gerçekleştirilen ilişkilerde ise gebelik gözlenmemiştir. Bu altı günlük periyotta 2-3 kere gerçekleşen birliktelik hamilelik şansını arttırmaktadır (Wilcox vd. 1995).

2.1.1.4 Cinsel Yol ile Bulaşan Hastalıklar

Cinsel yol ile bulaşan bazı hastalıklara sebep olan *Chlamydia trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoeae* gibi patojenler doğurganlık üzerine etkilidir (Ljubin-Sternak ve Meštrović 2014). Bu çalışmada, *C. trachomatis* patojeni fallop tüplerinde ve yumurtalıklarda enfeksiyonuna neden olmakta ve dış gebelik riski oluşturmaktadır. Bu patojen sperm kalitesini de etkilemektedir (Ljubin-Sternak ve Meštrović 2014). *Mycoplasma genitalium* üzerine yapılan bir çalışmada kadın üreme sisteminin üzerine bu etkenin olumsuz etkisi gösterilmiştir (Lis 2015). Bu çalışmada, *M. genitalium*'un kadınlarda fallop tüpleri ve yumurtalıklarda enfeksiyon oluşma riskini 2-4 kat artırdığı bildirilmiştir.

2.1.1.5 Diyet

Diyetin doğurganlığa direkt olarak etki ettiği özel bir diyet yoktur. Ancak elverişsiz beslenmenin sonucunda obezite, yumurtalık fonksiyonlarının azalmasına ve infertiliteye neden olmaktadır. Vücut kitle indeksinin 19'un altında olması veya vücut yağ oranının %22'nin altında olması hipotalamik fonksiyon bozukluğuna neden olur. Kadınlarda

aşırı kilo alımı, yumurtlamayı etkileyen polikistik over sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Aşırı kilo ile gebelik oluşumu ve implantasyon arasında negatif anlamlı bir fark gözlenmiştir (Bayer vd. 2006).

2.1.1.6 Bağımlılıkların Etkisi

Sigara bağımlılığı başta gelen bağımlılıklar arasındadır ve üreme sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri kesin olarak bilinmektedir. Hamilelik sürecinde sigara kullanımının zararlı etkileri bilinmektedir. Yapılan araştırmalarda sigara kullanımının doğurganlığı azalttığı gösterilmiştir (De Mouzon vd. 1988). Sigara yandığında oluşan benzon(α)piren kanserojen bir hidrokarbondur ve DNA'ya kovalent olarak bağlanır ve çift sarmallı DNA yapısını bozarak mutasyonlara neden olur (Zenzes 2000). Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneğinin yayınlarına göre sigara kullanımı doğurganlığı yarı yarıya azaltmakta ve yumurtalıklara olan etkisi değişiklik gösterebilmektedir (ACOG Educational Bulletin 2011). Sigara dumanında bulunan kimyasallar steroid hormonların hepatik metabolizmasını uyarır ve kandaki seviyelerinde azalma meydana gelir (Bayer vd. 2006).

Alkol kullanımının hamilelik üzerine yan etkileri iyi bilinmektedir. Alkolün doza bağlı olarak doğurganlık üzerine etkilerine ilişkin çalışmalar yapılmıştır ve gebe kalma şansını azalttığı gösterilmiştir. Sağlıklı yaşam tarzını benimsemiş bireyler üzerine yapılan bir çalışmada ise sağlıklı bir yaşamın doğurganlığı arttırdığı gösterilmiştir (Bayer vd. 2006).

Kafein kullanımı gebelik kaybı riski ile ilişkilendirilmiştir. Danimarka'da yapılan bir çalışmada hamilelikten önce günlük 75 mg altında kafein alan kadınlar ile yüksek miktarda kafein alan kadınlara ait veriler karşılaştırılmış, yüksek oranda kafein alımının düşük riskini arttırdığı doğrulanmıştır (Tolstrup vd. 2003).

2.1.1.7 Stres ve Anksiyete

Stresin infertiliteye etkisi halen bir tartışma konusudur. Yapılan bir çalışmada infertil

kadınlarda %40 oranında anksiyete veya depresyon görüldüğü bildirilmiştir. Stresin tedavisi sonucunda gebe kalma şansı artmaktadır. Stresin infertilite üzerine etkilerini kanıtlamak zordur ve bunun için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Bayer vd. 2006).

2.1.1.8 Diğer Hastalıklar

Tüm dünyada insan sağlığını tehdit eden en önemli sağlık sorunlarından biri olan Diyabetes mellitus'un çocuklarda ve üreme çağındaki gençlerde sıklığı artmaktadır. Diyabet kadınlarda ve erkeklerde üreme sistemi bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Diyabet erkeklerde spermatogenezin kontrolü, sperm olgunlaşması, ereksiyon sorunları ile ilişkilendirilmiştir (Jangir ve Jain 2014). Kadınlarda ise erken menepoz ve gecikmiş menarş ile ilişkilendirilmiştir. Diyabet kadınlarda ayrıca düzensiz adetlere neden olmaktadır. Tedavi gören kadınların üreme oranının normal popülasyon ile yakın olduğu tespit edilmiştir (Livshits ve Seidman 2009).

Sağlıklı bir üreme sistemine sahip olmak sağlıklı tiroid fonksiyonlarına bağlıdır. Hipotriodizm ve hipertriodizm nedeniyle kadınların hormonları değişmekte ve bunun sonucunda adet döngüsü bozulmaktadır (Mansourian 2013). Bu etki, östrojen ve androjen mekanizmalarının etkilenmesinden kaynaklanmaktadır. Polikistikoverli kadınlarda ve açıklanamayan infertiliteye sahip kadınlarda tiroid hormonu veya reseptörü eksikliği görülebilmektedir (Andreeva 2014).

2.1.1.9 Virüsler

Kronik viral enfeksiyonlar spermleri enfekte edebilir ve erkek kısırlığında risk faktörü olarak kabul edilir. Son çalışmalar spermde Human Immuno Deficiency Virüs (HIV), Hepatit B Virüsü (HBV) veya Hepatit C Virüsü (HCV) varlığının sperm parametreleri ve DNA bütünlüğünü bozduğunu ve özellikle ileri hareketliliğini azalttığını göstermiştir. Human Papilloma Virüs (HPV) cinsel yol ile bulaşan en yaygın virüslerden biridir. Çin'de yapılan bir çalışmada HPV özellikle HPV-45, HPV-52, HPV-18, HPV-59 ve HPV-16 suşlarının sperm morfolojisinde etkili olduğu

gösterilmiştir (Yang vd. 2013). HCV enfeksiyonu, azalmış sperm hareketliliği ve anormal morfoloji gibi sperm parametreleri ile ilişkilendirilmiştir. Asemptomatik HIV pozitif erkeklerde, sperm parametreleri normal sınırlar içindedir. Ancak hastalığın ilerlemesi ile normal sperm morfolojisi ve hareketliliğinin bozulduğu bilinmektedir. AIDS (Acquired Immune Deficient Sendrom) hastalarında, aşırı derecede anormal sperm ve lökospermi bildirilmiştir (Garolla vd. 2013).

2.1.2 Kadın İnfertilitesi

Üreme sisteminin genetik, endokrin, fizyolojik, anatomik ve immünolojik anormallikleri, bir kadının hamile kalma ve canlı bir çocuk doğurma olasılığını etkileyebilir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre gelişmiş ülkelerde infertil hastaların %37'sinde kadın faktörü infertilite etkenidir. Kadın infertilitesinin en sık nedenleri Çizelge 2.1'de özetlenmiştir (Adamson ve Baker 2003, Smith vd. 2003, WHO 2010, Hamada vd. 2012, Krausz vd. 2015, Glezer ve Bronstein 2018).

2.1.3 Erkek İnfertilitesi

İnfertil erkek vakalar infertilite olgusunun yaklaşık %30-50'sini oluşturur. Erkek partnerde çoğunlukla sperm sayı azlığı, hareket bozukluğu ve anormal morfolojide sperm varlığı görülür. Anormal sperm parametreleri genel erkek popülasyonunun %7'sinde görülmektedir (Ferlin vd. 2006). Erkek infertilitesinin patofizyolojik sınıflandırması ve etiyolojik nedenleri Çizelge 2.2 ve Çizelge 2.3'de verilmiştir (PCSRAM 2015).

2.2 İnfertilite Genetiği

Üreme sağlığının temel belirleyicisi olan cinsel gelişim, farklılaşmamış gonadın XY veya XX kromozomuna sahip olmasına dayalı olarak bir testis veya yumurtalığa dönüştüğü "cinsiyet belirleme" ve erkek ve dişi cinsiyet arasındaki anatomik ve psikolojik farklılıkları yöneten cinsiyete özgü hormon üretimine yol açan "cinsiyet farklılaşması" olmak üzere iki süreci içerir. Hayvan modellerinde yapılan çok sayıda

genetik çalışma, memeli üremesi için gerekli olan binlerce geni tanımlamıştır. Bu genlerin sadece küçük bir kısmı (200'den az) insan kısırlığı ile güçlü bir ilişki göstermektedir. Kadınlarda kısırlığa yol açan genetik anormallikler, büyük kromozom anormalliklerini, submikroskobik kromozom delesyon ve duplikasyonlarını ve oogenezi, yumurtalık rezervinin korunması, hormonal düzenleme ve üreme sisteminin anatomik ve fonksiyonel gelişiminde rol oynayan sayısız biyolojik süreci kontrol eden genlerdeki DNA dizisi varyasyonlarını içerir (Yatsenko ve Rajkovic 2019).

Çizelge 2.1 Kadın infertilitesinin nedenleri

İnfertilite nedeni	Özet bilgi
Ovulasyon bozuklukları (%25)	Düzensiz menstrüel sikluslarla karakterize, oligomenore ve amenorenin görüldüğü klinik tablodur (Smith vd. 2003). Hipotalamik disfonksiyon, hiperprolaktinemi, yaş ile ilişkili ovulasyon disfonksiyonu, FMR1 gen premutasyonları, polikistik over sendromu ve prematür overyan yetmezlik sık rastlanan diğer nedenleridir (Adamson ve Baker 2003).
Endometriozis (%15)	Endometrial benzeri dokuların uterus dışında yer almasıdır. Kronik inflamasyona, skar dokusuna ve adezyonlara ve pelvik anatomide bozulmalara neden olur. İnfertil kadınların %25-50'sinde görülür. Etyolojisinde genetik faktörlerin varlığı bilinmektedir (Hamada vd. 2012). Endometriozis poligenik kalıtmalıdır. Birinci derece akrabalarda prevalansı %4-9'dur. ER- α gen polimorfizmleri PvuII ve XbaI ve ER- β AluI gen polimorfizmi endometriozisle ilişkilendirilmiştir (WHO 2010).
Pelvik adezyonlar (%15-20)	Pelvik adezyonlar, pelvik inflamatuvar hastalık, geçirilmiş pelvik cerrahi, yabancı cisimler ve pelvik apselli apandisit kaynaklanabilir (Drollette ve Badawy 1992).
Tubal anormallikler (%11-35)	Gebelik oluşumu için açık ve fonksiyonel fallop tüpleri gereklidir (Adamson ve Baker 2003).
Uterus Anomalileri	Septat uterus en sık görülen yapısal uterin anomalidir diğerleri, unikornu uterus, bikornu uterus, uterus didelfis ve endometrial poliplerdir (Krausz vd. 2015).
Hiperprolaktinemi (%7)	Hiperprolaktinemi en sık görülen hipotalamik-hipofiz disfonksiyonudur ve genç kadınlar arasında düzensiz adet kanamalarının ve kısırlığın önemli bir nedenidir (Glezer ve Bronstein 2018).

Çizelge 2.2 Erkek infertilitesinin patofizyolojik sınıflandırması

Patofizyolojik nedenler	Oran (%)
Hipotalamik pitüiter bozukluklar (sekonder hipogonadizm)	1-2
Testiküler bozukluklar (primer hipogonadizm)	30-40
Sperm transport problemleri	10-20
Açıklanamayan (idiopatik)	40-50

Çizelge 2.3 Erkek infertilitesinin etiyolojik nedenleri

Konjenital faktörler	Anorşi Kriptorşidizm Konjenital vazdeferens yokluğu Genetik anomaliler
Edinsel faktörler	Testis travması Testiküler torsiyon Proksimal ve/veya distal ürogenital traktus tıkanıklıkları Varikozel İlaçlar, radyasyon, ısı gibi eksojen faktörler Testis vaskülarizasyonunu bozan cerrahi operasyonlar Sistemik hastalıklar (siroz, böbrek yetmezliği vb.)
İdiopatik faktörler	Bilinmeyen nedenler

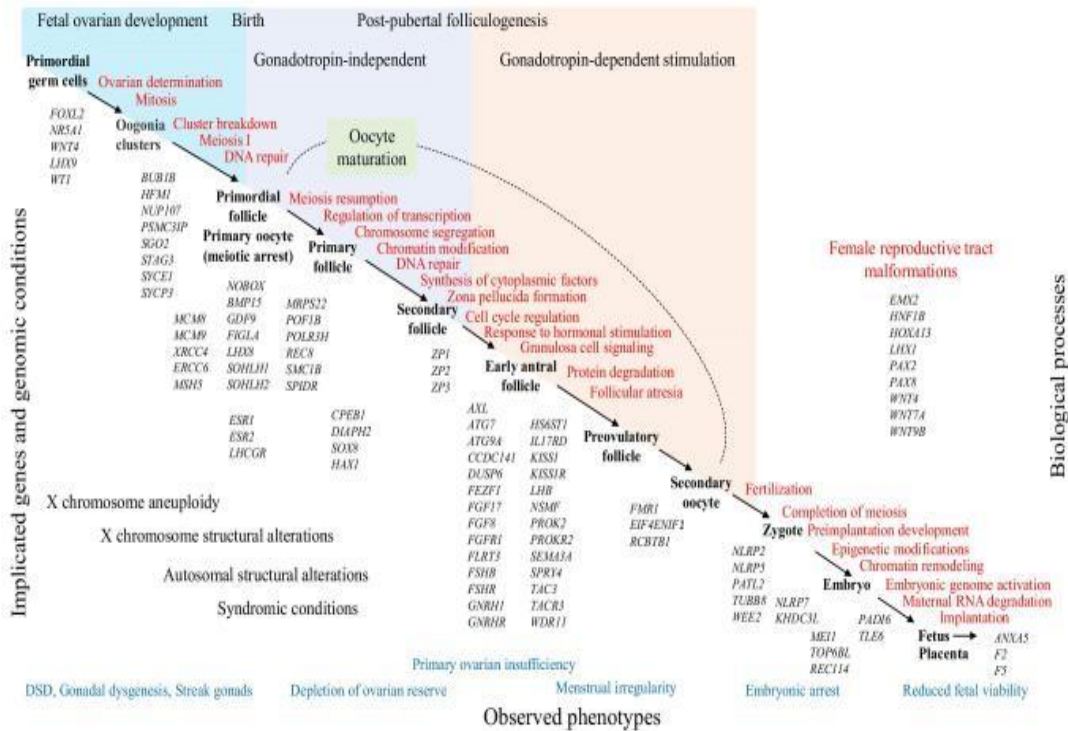
X kromozom değişiklikleri, dengeli yeniden düzenlemeler, submikroskopik değişiklikler ve tek gen defektleri primer veya sekonder amenore ve ayrıca azalmış fetal canlılığa neden olabilir. Genomik değişiklikleri ve sendromik durumları olan hastalarda üreme potansiyeli büyük ölçüde tanıya, etkilenen genlere ve eşlik eden belirtilere bağlıdır.

Normal yumurtalıkta primordial germ hücreleri, somatik hücrelere benzer şekilde başlangıçta inaktive olan X kromozomu taşır. Önemli olarak, iki transkripsiyonel olarak aktif X kromozomunun varlığı oogenez için gerekli olduğundan, ikinci X kromozomu mayoz bölünmeden önce yeniden etkinleştirilir. Dişilerde, otozom homologları gibi verimli bir şekilde eşleşmek için mayoz bölünme sırasında her iki X kromozomunun da aktif olması gerekir. Ayrıca, X'e bağlı genlerin yaklaşık %20'si inaktivasyondan kaçır ve inaktif X kromozomundan eksprese edilmeye devam eder, bu da somatik hücrelerde

dişiyeye özgü transkriptlerin dozajını korur (Heard ve Turner 2011, Arnold vd. 2016).

İnsanlarda, monozomi X (Turner sendromu), sitogenetik olarak görülebilen delesyonlar, duplikasyonlar ve dengeli -dengesiz X-otozom yeniden düzenlemeleri gibi kromozomal anomaliler, dişi fetal gelişimi sırasında hızlandırılmış bir primordial oosit kaybıyla ilişkilidir ve doğumda gonad çizgileri ile sonuçlanır (Tuke vd. 2019). Bu vakalar, primer ovaryan yetmezlik (POY) vakalarının yaklaşık %10'unu oluştururlar (Lakhal vd. 2010). X'e bağlı genlerin dozajındaki veya X kromozomunun yapısal bütünlüğündeki başarısızlık POY'ye yol açabilir (Yatsenko 2019). Kadınların en az %5-6'sında delesyonlar, duplikasyonlar, inversiyonlar, karmaşık yeniden düzenlemeler, X-otozom translokasyonları ve tek gen mutasyonları gibi X kromozomu anormallikleri, POY'nin yanı sıra tekrarlayan fetal kayıplara da neden olabilir (Martin vd. 2015).

Dişide germ hücrelerinin üretiminde ve olgunlaşmasında pek çok gen koordineli ve sıralı şekilde işlev görür. Bu süreçte oluşan aksamalar ve kusurlarda hızlandırılmış hücre apoptozisine ve folikül atrezisine neden olabilir, bu da primer ovaryan yetmezliğine neden olur (Şekil 2.1) (Yatsenko ve Rajkovic 2019).



Şekil 2.1 Kadın infertilitesi ile ilişkilendirilen genler ve etkileri (Yatsenko ve Rajkovic 2019).

Programlanmış hücre ölümü, oogenezin her aşamasında anormal, hasarlı veya fazla hücreleri ortadan kaldırmak için doğal olarak oluşan bir mekanizmadır. Fetal yumurtalık ~7 milyon germ hücresi içerir, bunların sadece ~400 000'i (orijinal germ hücre havuzunun %5'i) pubertede kalır ve ~400 oosit (orijinal germ hücre havuzunun %0,005'i) üreme yeteneğinin devamlılığı boyunca yumurtlanır (Wood ve Rajkovic 2103). Hızlandırılmış apoptoz ve sinyallemede bozulma, ilkel folikül havuzunun tükenmesine, foliküllerin eksik gelişimine veya normal cinsel farklılaşmanın başarısız olmasına yol açarak infertiliteye neden olabilir (Guigon ve Magre 2006). Germ hücrelerinin erken kaybı, insan gonadal disgenezisi, primer amenore ve dişilerde infertilitenin yaygın bir nedenidir ve eşey hücrelerinin mitoz ve mayoz bölünmesinde rol oynayan genlerdeki kusurlara bağlı oluşur (Çizelge 2.4) (Yatsenko ve Rajkovic 2019).

Çizelge 2.4 Kadın infertilitesi ile ilişkilendirilen genler (Yatsenko ve Rajkovic 2019).

Gen	Etkisi	Mutasyon türü	Kalıtım Şekli
ANXA5	Tekrarlayan gebelik kaybına yatkınlık	Promoter bölgede dizi değişikliği	Otozomal dominant
ATG7, ATG9A	Birincil yumurtalık yetmezliği	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
AXL	Anosmili veya anosmisiz hipogonadotropik hipogonadizm	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
BMP15	Yumurtalık disgenezisi Birincil amenore	Dizi değişikliği Delesyon	X'e bağlı
BUB1B	Erken kromatid ayrılması Tekrarlayan gebelik kaybı	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
CCDC141	Kallmann sendromu	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
CPEB1	Birincil yumurtalık yetmezliği	Delesyon	Otozomal dominant
DİYAF2	Birincil veya ikincil amenore	Dizi değişikliği Delesyon	X'e bağlı
DUSP6	Anosmili veya anosmisiz hipogonadotropik hipogonadizm	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
EIF4ENIF1	Birincil yumurtalık yetmezliği	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
ERCC6	Primer yumurtalık yetmezliği	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
ESR1	Östrojen direnci Birincil amenore	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
ESR2	Yumurtalık disgenezisi Birincil amenore	Dizi değişikliği	Otozomal dominant

Çizelge 2.4 Devamı

Gen	Etkisi	Mutasyon türü	Kalıtım Şekli
F2	Tekrarlayan gebelik kaybına yatkınlık	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
F5	Tekrarlayan gebelik kaybına yatkınlık	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
FEZF1	Hipogonadotropik hipogonadizm	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
FGF17	Hipogonadotropik hipogonadizm	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
FGF8	Hipogonadotropik hipogonadizm	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
FGFR1	Hipogonadotropik hipogonadizm	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
FIGLA	Yumurtalık yetmezliği	Dizi değişikliği	Otozomal dominant Otozomal resesif
FLRT3	Hipogonadotropik hipogonadizm	OD	Otozomal dominant
FMR1	Primer yumurtalık yetmezliği	Trinükleotid (CCG) _n tekrarlarının genişlemesi Duplikasyon	X'e bağlı
FSHB	Yumurtalık yetmezliği Hipogonadotropik hipogonadizm	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
FSHR	Yumurtalık disgenезisi Birincil amenore	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
GDF9	Primer yumurtalık yetmezliği	Dizi değişikliği Duplikasyon	Otozomal resesif Poligenik
GNRH1	Hipogonadotropik hipogonadizm	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
GNRHR	Hipogonadotropik hipogonadizm Birincil amenore	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
HAX1	Primer yumurtalık yetmezliği Boy kısalığı	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
HFM1	Yumurtalık disgenезisi Yumurtalık yetmezliği	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
HS6ST1	Hipogonadotropik hipogonadizm	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
IL17RD	Hipogonadotropik hipogonadizm	Dizi değişikliği	Otozomal dominant Otozomal resesif
KHDC3L	Preimplantasyon embriyonik öldürücülük	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
KISS1	Hipogonadotropik hipogonadizm	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
KISS1R	Hipogonadotropik hipogonadizm Birincil amenore	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
LHB	Hipogonadotropik hipogonadizm	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
LHCGR	Luteinize edici hormon direnci Amenore ve kısırlık	Dizi değişikliği	Otozomal resesif

Çizelge 2.4 Devamı

Gen	Etkisi	Mutasyon türü	Kalıtım Şekli
LHX8	Yumurtalık disgenezisi Yumurtalık yetmezliği	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
MCM8	Yumurtalık disgenezisi Birincil amenore	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
MCM9	Yumurtalık disgenezisi Birincil amenore	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
MRPS22	Yumurtalık disgenezisi Birincil amenore	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
MSH5	Primer yumurtalık yetmezliği	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
NLRP2, NLRP5	Primer kısırlık Oosit olgunlaşma kusuru	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
NR5A1	Gonadal disgenezi Ovotestiküler sekonder yumurtalık yetmezliği	Delesyon/duplikasyon, Dizi değişikliği	Otozomal dominant
NSMF	Anosmili veya anosmisiz hipogonadotropik hipogonadizm	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
NUP107	Yumurtalık disgenezisi Birincil amenore	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
PADI6	Preimplantasyon embriyonik öldürücülük	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
PATL2	Primer infertilite Oosit olgunlaşma kusuru Erken embriyonik arrest	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
POF1B	Primer yumurtalık yetmezliği	Dizi değişikliği	X'e bağlı
POLR3H	Birincil yumurtalık yetmezliği	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
PROK2	Hipogonadotropik hipogonadizm	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
PROKR2	Hipogonadotropik hipogonadizm	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
PRLR	Hiperprolaktinemi Amenore	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
PSMC3IP	Yumurtalık disgenezisi Birincil amenore	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
REC8	Yumurtalık disgenezisi Yumurtalık yetmezliği	Dizi değişikliği	Bilinmiyor
SALL4	Birincil yumurtalık yetmezliği	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
SEMA3A	Hipogonadotropik hipogonadizm	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
SGO2	Birincil yumurtalık yetmezliği	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
SLC29A3	Histiyositoz-lenfadenopati artı sendromu	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
SMC1B	Yumurtalık disgenezisi Yumurtalık yetmezliği	Dizi değişikliği	Bilinmiyor
SOHLH1	Yumurtalık disgenezisi Birincil yumurtalık yetmezliği	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
SOHLH2	Birincil yumurtalık yetmezliği	Dizi değişikliği	Otozomal dominant

Çizelge 2.4 Devamı

Gen	Etkisi	Mutasyon türü	Kalıtım Şekli
SOX8	Yumurtalık disgenezisi Birincil veya ikincil amenore	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
SPDR	Yumurtalık disgenezi	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
SPRY4	Hipogonadotropik hipogonadizm	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
AŞAMA3	Yumurtalık disgenezisi Yumurtalık yetmezliği	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
SYCE1	Yumurtalık disgenezisi Yumurtalık yetmezliği	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
SYCP3	Tekrarlayan gebelik kaybına yatkınlık	Dizi değişikliği Delesyon	Otozomal dominant
TAC3	Hipogonadotropik hipogonadizm	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
TACR3	Hipogonadotropik hipogonadizm	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
TLE6	Preimplantasyonembriyonik ölümcüllük	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
TUBB8	Birincil kısırlık Oosit olgunlaşma kusuru	Dizi değişikliği	Otozomal dominant Otozomal resesif
WDR11	Hipogonadotropik hipogonadizm	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
WEE2	Birincil kısırlık Oosit olgunlaşma kusuru	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
WNT4	Müllerian aplazi Hiperandrojenizm Primer amenore	Dizi değişikliği	Otozomal dominant
ZP1	Birincil kısırlık Oosit olgunlaşma kusuru	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
ZP2	Birincil kısırlık	Dizi değişikliği	Otozomal resesif
ZP3	Birincil kısırlık Oosit olgunlaşma kusuru	Dizi değişikliği	Otozomal dominant

Polikistik over sendromu, üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unu etkileyen, kadın kısırlığının en yaygın nedenlerindedir. Çok sayıda çalışma, büyümüş polikistik yumurtalıklar ile obezite, hirsutizm ve amenore arasında güçlü bir ilişki kurmuştur. Folikül stimüle hormon reseptör geni (*FSHR*), kemik morfogenetik proteini 15 geni (*BMP15*) ve LH-koriogonadotropin reseptörü geni, (*LHCGR*) genomik değişikliklerin yanı sıra kodlayıcı olmayan RNA'ların, LH ve FSH hormonal uyarımı arasındaki ince dengeyi bozarak, foliküllerde aşırı androstenedion ve düşük östradiol konsantrasyonuna yol açtığı öne sürülmüştür. *LHCGR* varyantları, sendromik olmayan infertilite, kistik overler, boş foliküller ve primer ve sekonder amenoresi olan hastalarda tanımlanmıştır (Richards ve Ascoli 2018).

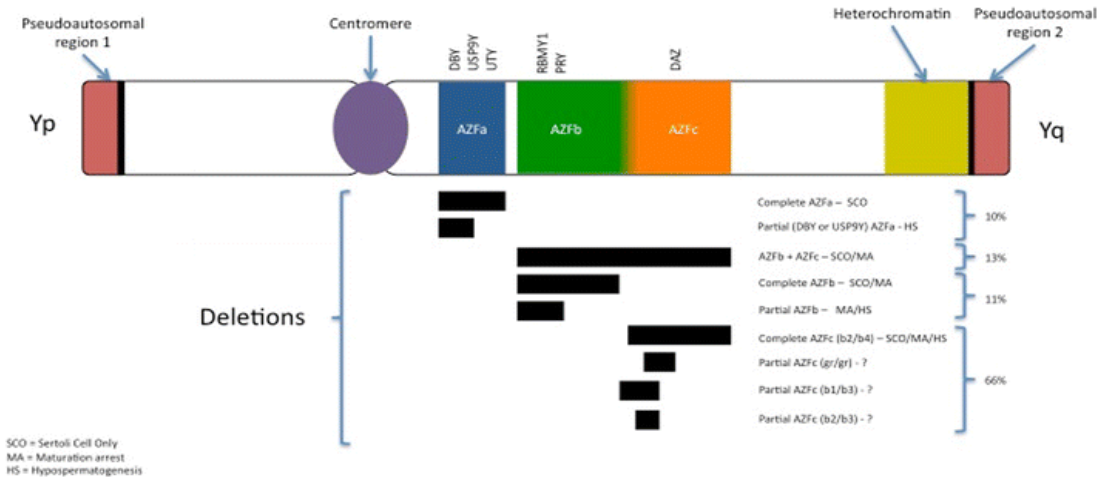
Erkek faktörü infertilitesi çevresel, fizyolojik veya genetik etiyolojilerin sonucu olabilir. Erkek infertilitesinin genetik nedenleri arasında dengeli translokasyonlar ve diğer otozomal yeniden düzenlemeler, sayısal ve yapısal cinsiyet kromozom anormallikleri ve tek gen bozuklukları yer alır. İnfertil erkeklerde, spermatogenik bozukluğun şiddetine bağlı olarak %2 ila 15 arasında değişen insidans ile özellikle anöploidi olmak üzere kromozomal değişiklik insidansı yüksektir. Bunlar arasında en yaygın olanı 47, XYY karyotipinden kaynaklanan Klinefelter sendromudur (Sharpe 2000, Ferlin vd. 2007). Klinefelter sendromu (KS), tüm erkeklerin 1/600'ünde, bulunan erkek kısırlığının en yaygın genetik nedenidir. I. Mayoz bölünme sırasındaki ayrılmama, vakaların %60'ında babadan geldiği gösterilen ekstra X kromozomunun kaynağıdır. Klinefelter olgularının oluşumunda anne yaşı bir risk faktörü olduğu düşünülürken, artan baba yaşı ile ilişkisi tartışmalıdır (Stahl ve Schlegel 2012). Memelilerde, ekstra X kromozomunun büyük bir kısmı inaktive edilir ve genetik içeriğin sadece %15'i sürdürülmeden kurtulur. Ancak KS'li hastalarda bu süreç bozulur ve androjen üretimini ve spermatogenezi bozan gen ekspresyon paterni ile sonuçlanır (Groth vd. 2013).

47 XYY karyotipi, canlı doğumların 1/1000'inde bulunur ve cinsiyet kromozomlarının en sık görülen ikinci anöploidisidir. Fazladan Y kromozomu, II. mayoz sırasındaki ayrılmamadan kaynaklanır. Bu erkekler normal yaşamsal faaliyetlerini sürdürür, ancak uzun boy, klinodaktili, hipertelorizm, bilişsel bozukluk, agresif davranış ve kısırlık gibi bulgular fenotipe yansır (Abramsky ve Chapple 1997). 47,XYY sendromlu erkeklerin semeninde, özellikle cinsiyet kromozomu dizomileri olmak üzere, olarak anormal kromozoma sahip spermatozoa insidansında artış vardır (Wu vd. 2016). 45X/46XY mozaïği, geniş bir fenotip yelpazesine sahip başka bir durumdur. 45X/46XY erkeklerde bozulmuş gonadal gelişim, karın içi testisler, kısırlık ve hipospadias görülebilir. 45X/46XY oligospermik erkeklerin sperm analizi, daha yüksek anöploid sperm sıklığı gösterir, bu durum kromozom anormallikleri olan yavru üretme riskini arttırır (Rosa vd. 2014).

Açıklanamayan infertilite ile başvuran çiftlerin %2-7'sinde kromozomal aberasyonlar bulunur (Muthuvel vd. 2016). Otozomal inversiyonlar, genetik materyal kaybına yol açmayan yapısal kromozomal bozukluklardır. Kromozom 9'un perisentrik inversiyonu

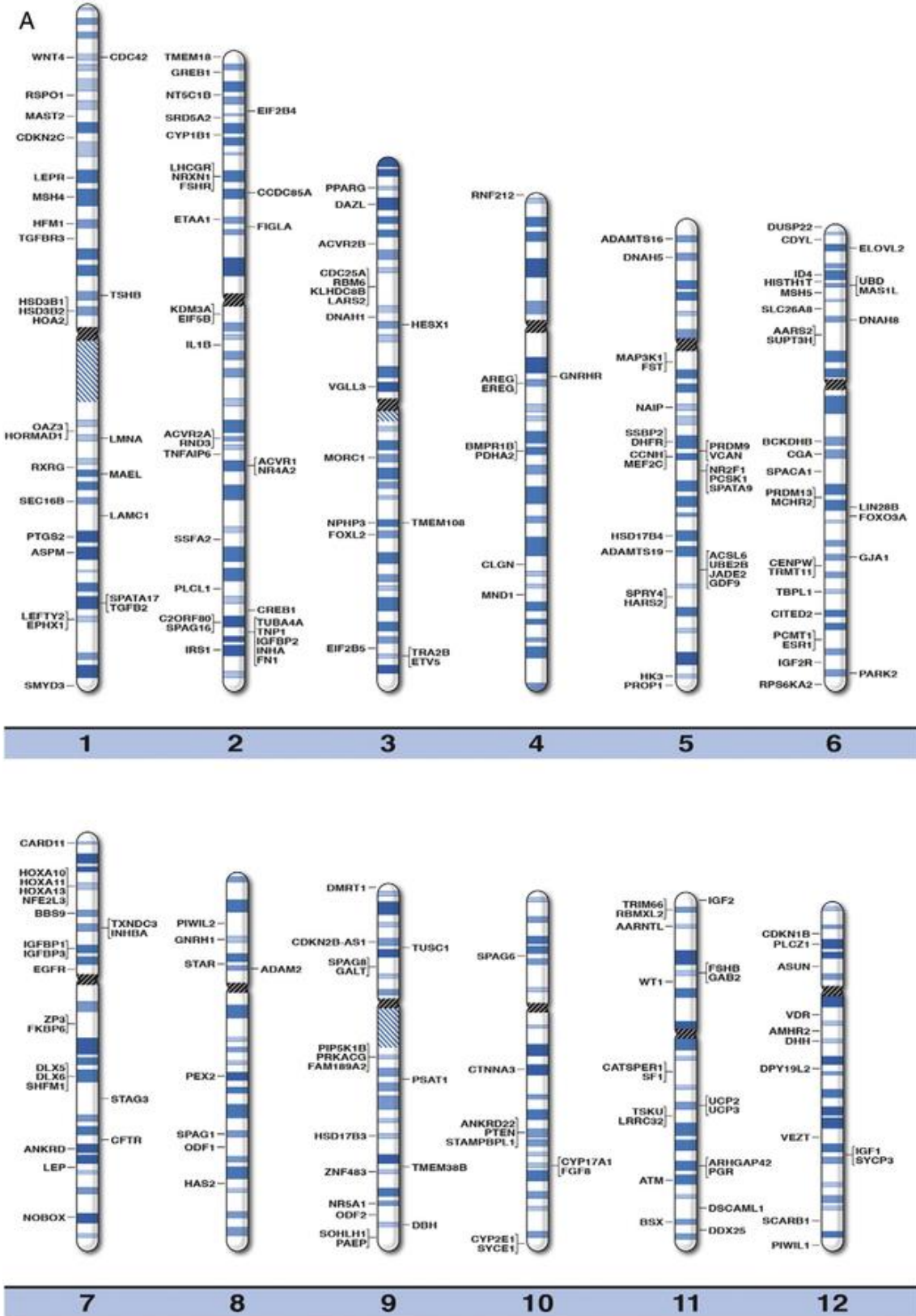
(inv[9][p11q13]), yapısal organizasyonu nedeniyle insanlarda sık görülen bir kromozomal değişikliktir ve kromozomu kırılmaya daha yatkın hale getirir. Kromozom 9 inversiyonları, infertil erkeklerin %3-5'inde görülmektedir. 9 inversiyonlarının erkek taşıyıcıları, azospermi, oligospermi, astenozoospermi veya normozoospermi gösterebilir. Ayrıca bu vakalarda sperm anöploidi insidansı daha yüksektir (Mozdarani vd. 2007, Dana ve Stoian 2012). Klinik etkisine ilişkin çeşitli çelişkili görüşler olmakla birlikte, bazı çalışmalar bunun normal bir varyant olduğunu iddia ederken, bazıları kısırlık ve kötü obstetrik öykü gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirmiştir (Muhtuvel vd. 2016).

Y kromozomunun uzun kolundaki mikrolelesyonlar, tüm azospermi vakalarının yaklaşık %10 ila %15'ini ve şiddetli oligospermi vakalarının %5 ila %10'unu oluşturan spermatojenik başarısızlığın bir nedeni olarak tanımlanmıştır. Bu delesyonlar azospermi faktörü (AZF) bölgesini Yq11.21'den Yq11.23'e kadar bozar. AZF içinde, AZFa, AZFb ve AZFc olarak adlandırılan (Şekil 2.2) ve farklı klinik şiddet dereceleriyle ilişkili, tekrarlayan silinen üç bölge vardır (Stahl vd. 2010).

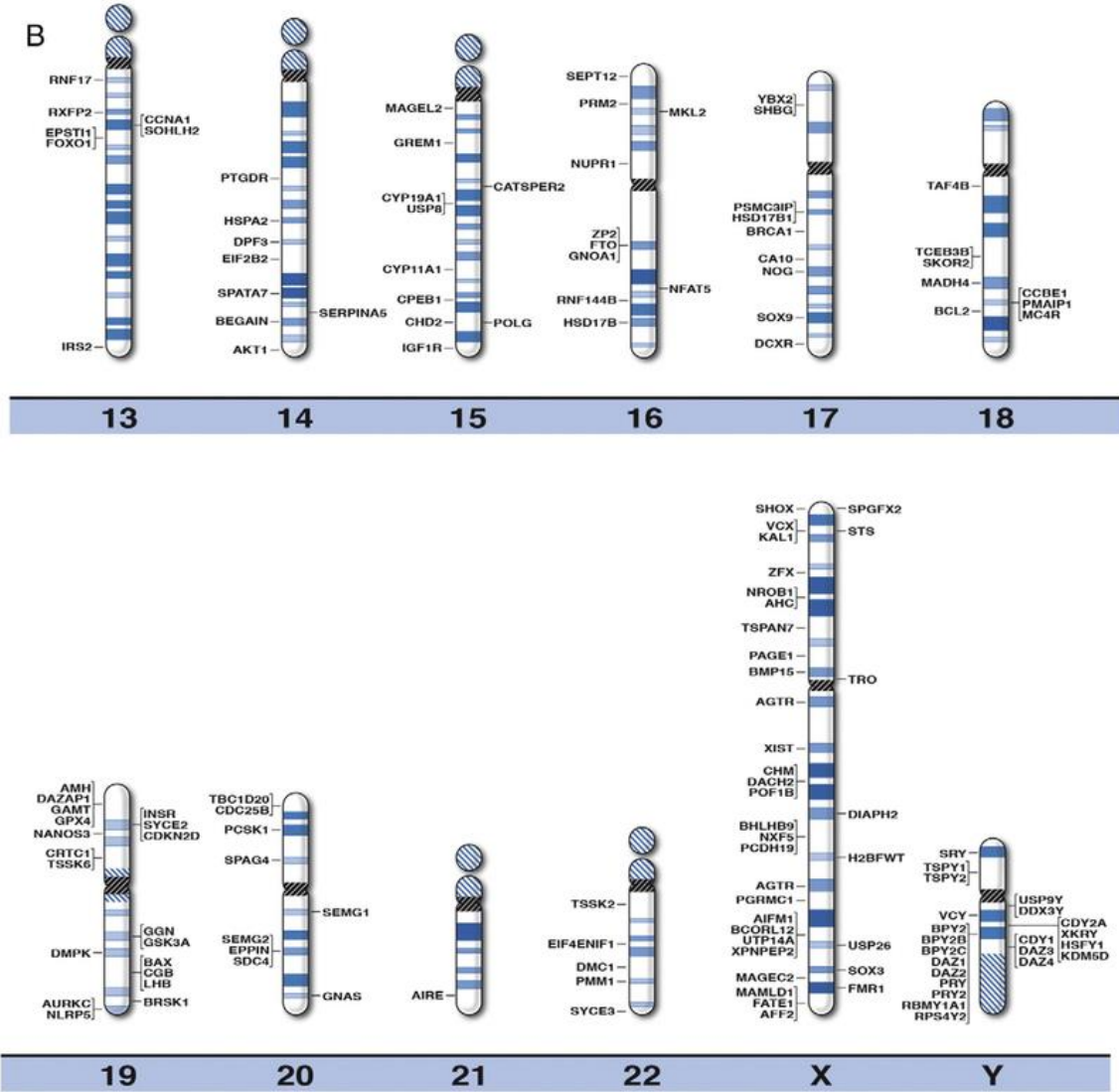


Şekil 2.2 Y kromozomu mikrolelesyonları (Neto vd. 2016a).

İnsan spermatogenezi, seminifer tübüllerde gerçekleşen diploid hücrelerin haploid olgun spermilere dönüştüğü 74 günlük karmaşık bir süreçtir (Neto vd. 2016b). 2000-3000 kadar gen tarafından yönetildiği düşünülmektedir (Şekil 2.3). Bunların arasında, 600-900 gen, yalnızca erkek germline hücreleri tarafından eksprese edilir (Çizelge 2.5) (Schultz vd. 2003, Matzuk ve Lamb 2008, Chalmel vd. 2012).



Şekil 2.3 850 bant seviyesinde insan kromozomları üzerinde infertilite ile ilişkilendirilmiş 371 gene ait lokusları gösteren idiogramları (Butler vd. 2016).



Şekil 2.3 Devamı

1987 yılında Almanya’da yapılan teratozoospermik 109 hastanın ele alındığı bir çalışmada, hastaların %25 ‘inde 9qh+ polimorfizmi gözlenmiştir. 9qh+ polimorfizmini barındıran hasta erkeklerin spermelerinde malformasyonlar görülmüştür (Eiben vd. 1987). Japonya’da yapılan 1790 adet denek erkeğin katıldığı bir diğer çalışmada ise 1qh+ polimorfizminin kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir (Nakamura vd. 2001). Venezuela’da 84 hasta üzerine yapılan bir çalışmada ise cinsiyet kromozomları üzerinde en sık gözlenen infertil Yqh+ polimorfizmini raporlamıştır (Penna vd. 2001). 65 hasta kadın ile yapılan bir çalışmalarda 14 hastada kromozomal polimorfizm gözlenmiştir ve bu polimorfizmlerin çoğunluğu 9. Kromozom polimorfizmleri olduğu bildirilmiştir (Düzcan vd. 2003). Kayseri ilinde 336 hasta

üzerine yapılan ise bir çalışmada ise 16qh+ polimorfizmi kadınlarda 4, erkeklerde 2; 16qh+ ve 22pst+ polimorfizmi kadınlarda 1 erkeklerde 1; 22ps+ polimorfizmi kadın ve erkeklerde 1; Yqh- polimorfizmi 2; Yqh+ polimorfizmi 2; inversiyon 9 polimorfizmi erkeklerde ve kadınlarda 2 şer; 1qh+ polimorfizmi 1 erkekte; 1qh- polimorfizmi 1 erkekte olmak üzere 26 hastada kromozomal polimorfizm gözlenmiştir (Çağlayan vd. 2010a).

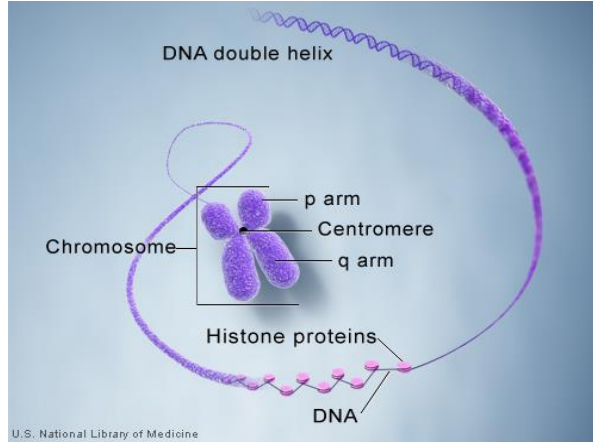
Çizelge 2.5 Erkek infertilitesinde rol oynayan bazı genler (Lee vd. 2021)

Gen	Açık Adı	Fenotip
<i>TEX11</i>	Testiste eksprese edilen gen 11	Spermatozoid olgunlaşmasının durması
<i>TEX15</i>	Testiste eksprese edilen gen 15	Obstrüktif olmayan azospermi
<i>DDX3Y</i>	DEAD-box helikaz 3 Y bağlantılı	Spermatozoid olgunlaşmasının durması
<i>NR5A1</i>	Nükleer reseptör alt ailesi 5 grup A üye 1	Spermatozoid olgunlaşmasının durması Oligozoospermi
<i>HSF2</i>	Isı şok faktörü proteini 2	Spermatozoid olgunlaşmasının durması
<i>DMRT1</i>	Doublesex ve mab-3 ile ilgili transkripsiyon faktörü 1	Obstrüktif olmayan azospermi
<i>DNAI1</i>	Dynein aksonemal ara zincir 1	Astenozoospermi, Flagella anormalliği
<i>DNAH5</i>	Dynein aksonemal ağır zincir 5	Astenozoospermi, Flagella anormalliği
<i>DPY19L2</i>	Dpy-19 like 2	Globozoospermi
<i>ZPBP</i>	Zona pellucida bağlayıcı protein 1	Globozoospermi
<i>PICK1</i>	c kinaz-1 ile etkileşime giren protein	Globozoospermi
<i>SPATA16</i>	Spermatogenez ile ilişkili protein 16	Globozoospermi
<i>AURKC</i>	Aurora kinaz C	Makrozoospermi

2.3 Kromozomlar

Her hücrenin çekirdeğinde DNA molekülü kromozom adı verilen iplikli yapılarda paketlenir. Kromozomun yapısında DNA'nın etrafına birkaç defa sarıldığı histon ve bağlantı görevini üstlenen nonhiston proteinleri bulunur. Hücre bölünmediği zaman bu yapılar hücre çekirdeği içinde mikroskopla dahi görülmez ancak kromozomlar bölünme esnasında sıkı bir şekilde paketlenir ve mikroskop altında görülebilir hale gelmektedir. Kromozomları kollara ayıran bir daralma bölgesi vardır ve bu yapıya sentromer adı verilir. Kısa olan kola p kolu adı verilirken uzun olan kola q kolu adı verilir (Şekil 2.4)

(İnt. Kyn. 2).



Şekil 2.4 DNA'nın çift heliks yapısından histon proteinleri ile katlanıp kromozom yapısını oluşturması ve kromozomun sentromer, p ve q kolu (İnt. Kyn. 2)

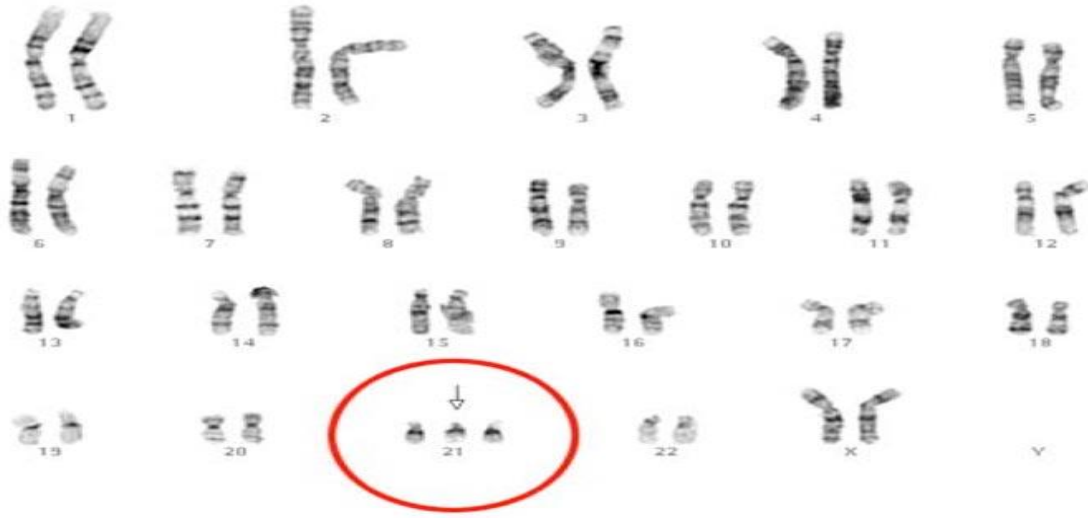
Sentromerin bulunduğu konuma göre kromozomlar metasentrik, submetasentrik, akrosentrik, telosentrik olarak 4 sınıfa ayrılmaktadır. Metasentrik kromozomlar X şeklindeki kromozomlardır. Kromozomun sentromeri p ve q kolunu eşit 2 parçaya ayıracak şekilde konumlanmıştır. İnsan karyotipindeki 1, 3, 16, 19 ve 20. kromozomlar metasentrik kabul edilir. Akrosentrik kromozomlar insan karyotipinde 13, 14, 15, 21,22 ve Y kromozomlarda görülür. Telosentrik kromozomlar ise kromozomun terminal bölgesinde sentromer konumlanmıştır. Bu nedenle bu kromozomlarda sadece bir kol bulunur. İnsanlarda ise bu kromozom yapısına rastlanmaz. Submetasentrik kromozomlarda ise kromozomun p ve q kollarının uzunluğu yakın fakat eşit olmayacak şekilde sentromeri konumlanmıştır. İnsan karyotipinde geriye kalan tüm kromozomlar bu yapıdadır (Başaran 1996). Bu sınıflandırma 1960 yılında ABD Denver'da yapılmıştır. Ayrıca bu sınıflandırma ile kromozomlar boylarına göre de sınıflandırılarak 7 gruba ayrılmıştır. Bu 7 grup A'dan G'ye kadar harflendirilerek adlandırılmıştır (Çizelge 2.6) (Wang vd. 2009).

Çizelge 2.6 Kromozomların Denver Sistemine göre sınıflandırılması (Joshi vd. 2012)

Kromozom Grupları	Grubun İçerdiği Kromozomlar	Sentromer Durumu
A Grubu	1-3	1 ve 3 Metasentrik 2 Submetasentrik
B Grubu	4-5	Submetasentrik
C Grubu	6-12	Submetasentrik
D Grubu	13-15	Akrosentrik
E Grubu	16-18	16 Metasentrik 17, 18 Submetasentrik
F Grubu	19-20	Metasentrik
G Grubu	21-22	Akrosentrik

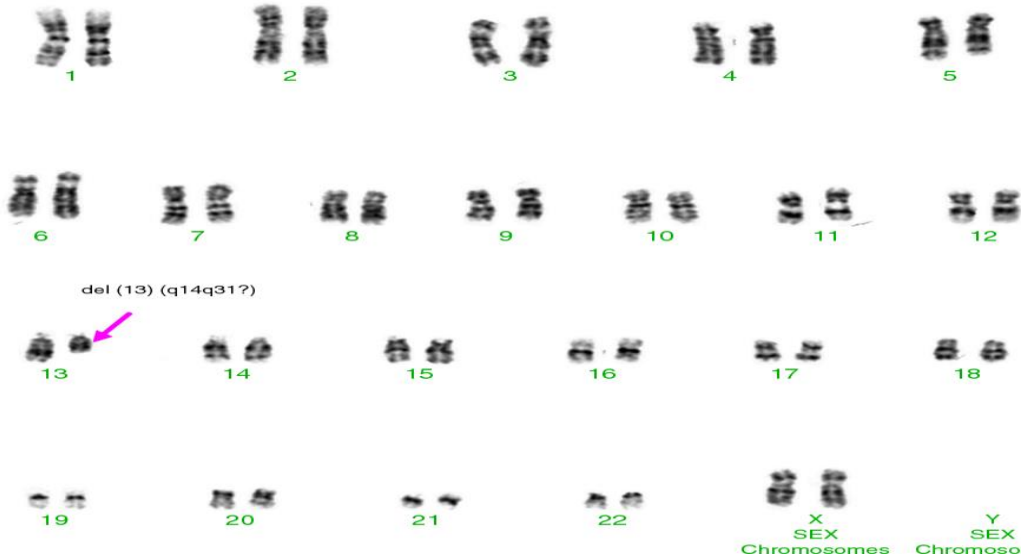
2.3.1 Kromozom Anomalileri

Bir kromozomda meydana gelen yapısal veya sayısal değişikliklere kromozomal anomaliler denir. Sayısal değişiklikler normal kromozom setinden eksik veya fazla olması durumudur. Kromozomal anomaliler mitoz veya mayoz sırasında meydana gelen hatalardan kaynaklanmaktadır (Huret vd. 2000). En sık gözlenen kromozomal anomali türü sayısal anomalilerden olan bir kromozom çiftinin birinin eksik olması veya 1 veya daha fazla olması durumu olan anöploididir. Kromozom çiftinin birinin eksik olması monozomi olarak adlandırılırken, 1 fazla olması trizomi, 2 fazla olması tetrazomi olarak adlandırılır. İnsanlarda en bilindik trizomi örneği trizomi 21 diğer adıyla down sendromudur. 21 kromozomun fazla bulunması her gen çiftinden 1 fazla olması anlamına gelmektedir ve üretilen proteinin miktarlarında değişikliğe neden olmaktadır. Bu durumun ise ciddi sonuçları olmaktadır. İleri anne yaşının down sendromunun oluşumunda etkili olduğu bilinmektedir (Şekil 2.5). Diğer yandan ölümle sonuçlanmadan meydana gelen diğer anöploidik durumlar trizomi 13 (Patau Sendromu), trizomi 18 (Edward Sendromu), 45,X (Turner Sendromu), 47,XXY (Klinefelter Sendromu), 47,XYY veya 47,XXX şeklinde örnek verilebilir. Diğer sayısal anomalide öploididir. Öploidisi durumu normal kromozom setinin katları kadar artması durumudur. En sık gözlenen öploidisi durumları triploid (3n) ve tetraploid (4n) durumlarıdır (Huret vd. 2000, Karaoğuz 2007).



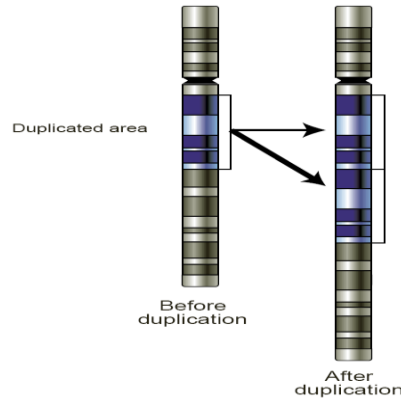
Şekil 2.5 Trizomi 21'li bir kadın karyotipi (O'Connor 2008).

Yapısal anomaliler ise kromozom segmentinin kırılması veya yanlış birleşmesi sonucu oluşur. Bu anomaliler ise delesyon, duplikasyonlar, translokasyonlar, inversiyonlar ve ring kromozomları olarak sınıflandırılır. Delesyon kromozomun bir parçasının eksik veya silinmiş olmasıdır (Şekil 2.6) (Huret vd. 2000). İyi bilinen bir delesyon örneği 4. Kromozomda meydana gelen 4p16.3 delesyonunun sonucunda Wolf-Hirschhorn sendromuna neden olur (Bi vd. 2016), 11. kromozomda meydana 11q24.1 delesyonu sonucunda ise Jacobsen sendromu meydana gelir (Ichimiya vd. 2018).



Şekil 2.6 13. kromozomun q kolunda delesyon meydana gelmiş bir kadın karyotipi (Malbora vd. 2012)

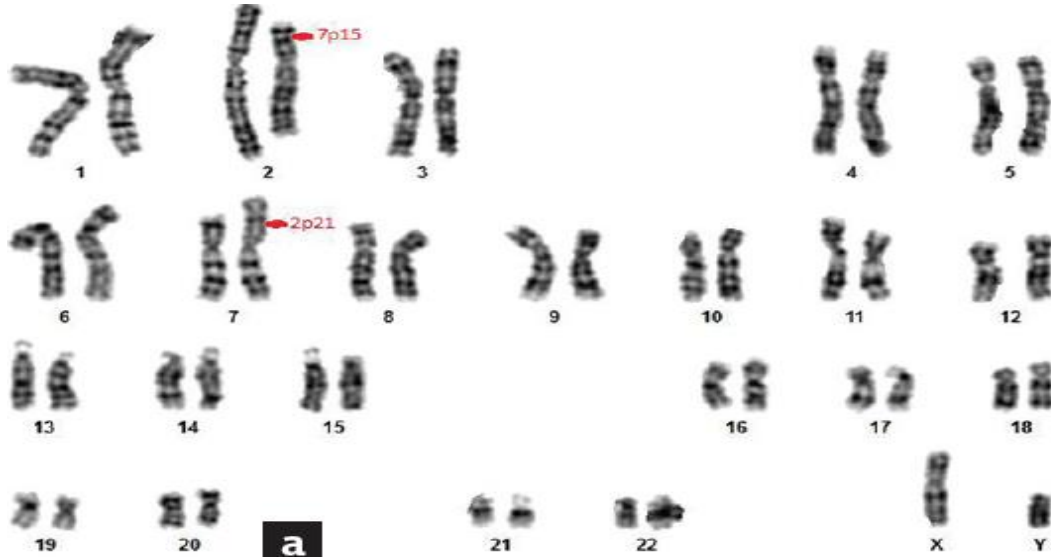
Duplikasyonlar ise kromozomun bir kısmının kendini duplike etmesiyle genetik materyalde meydana gelen artışlardır. (Şekil 2.7) (Huret vd. 2000). 17. Kromozomun p11.2-12 segmentinde meydana gelen duplikasyon Charcot-Marie-Tooth hastalığına neden olur (Chance ve Pleasure 1993). Aynı şekilde 1 kromozomun 1q21.1 mikro duplikasyonu kişilerde kafa boyutunun büyümesine, hafif veya orta gelişim geriliğine, öğrenme güçlüğüne, otizm ve otistik hareketlere, kalp sorunlarına, nöbetlere ve sendromik yüz gibi belirtilere neden olmaktadır (İnt. Kyn. 3).



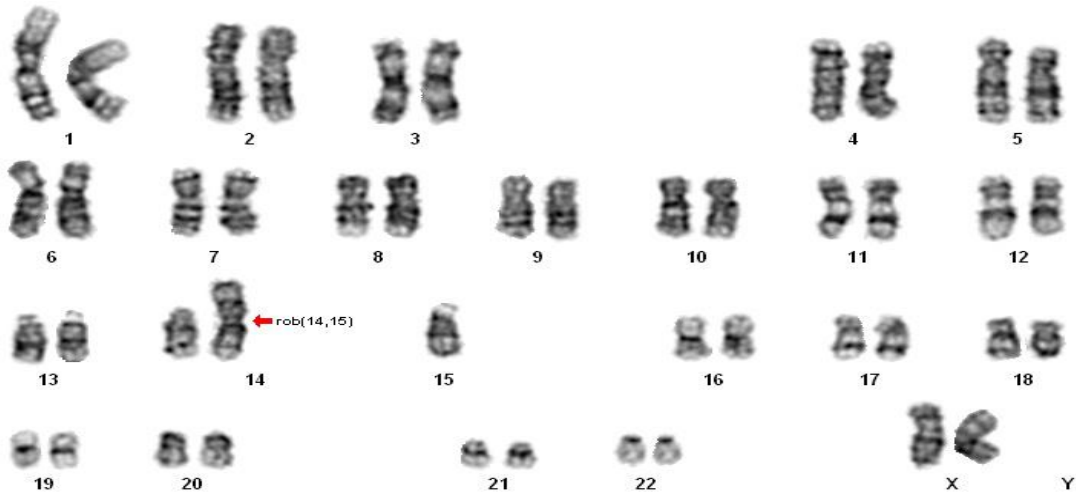
Şekil 2.7 Kromozom duplikasyonu (İnt. Kyn. 4).

Translokasyon kromozomun bir parçasının homologu olmayan başka bir kromozoma bağlanmasıdır. Dengeli translokasyonlar gen sayısı ve niteliğinin aynı kaldığı durumdur ve anomalilere neden olmaz. Dengesiz translokasyonlar ise gen sayısı ve niteliği bakımından değişikliğe ve anomalilere neden olmaktadır. Anomalilere neden olan translokasyonlardan biri resiprokal translokasyonlardır. Homolog olmayan 2 kromozom arasında karşılıklı olarak parça değişimi meydana geliyor ise bu duruma resiprokal translokasyon denir. Resiprokal translokasyon 2 kromozom üzerinde de gerçekleşmiş ise bu homozigot translokasyon olarak adlandırılırken (Şekil 2.8), homolog kromozom çiftinin yalnızca bir tanesinde meydana gelmiş ise heterozigot translokasyon olarak adlandırılır. Diğer anomaliye sebep olan translokasyon türü ise Robertsonian translokasyonlarıdır (Şekil 2.9). Robertsonian translokasyonunda kromozomdaki kopma sentromerden meydana gelir ve başka bir kromozomun sentromeri ile bağlanması sonucu meydana gelir. Böylece karyotipte 45 kromozom görülür ancak 2 kromozom birleşmiş olacaktır. Bu tip translokasyonlar akrosentrik kromozomlarda meydana gelmektedir (Huret vd. 2000). Özellikle 13 ve 14 arasındaki translokasyonlar her 1000

yeni doğumda 0,97 oranında gözlenmektedir (Anton vd. 2004). 1 ve 12 kromozomlar arasında q21 ve p13 arasından meydana gelen translokasyonlar akut miyeloid lösemiye neden olur (Salomon-Nguyen vd. 2000). Yine aynı şekilde 1. Kromozom ile 11 kromozom arasında q42.1 ile q14.3 arasındaki translokasyonlar şizofreni ile ilişkilendirilmiştir (Semple vd. 2001).



Şekil 2.8 2. ve 7. kromozom arasında gerçekleşen resiprokal translokasyonu gösteren bir erkek karyotipi (İnt. Kyn. 5).



Şekil 2.9 14. ve 15. kromozomlar arasında gerçekleşen Robertsonian translokasyonunu gösteren bir kadın karyotipi (Venkateshwari vd. 2010).

İnversiyonlar kromozomun bir parçasının ters dönerek tekrar birleşmesi durumudur. Kromozomların bu kendi içindeki kırılım ve yeniden düzenlenmesi olayı parasentrik ve perisentrik olmak üzere 2 şekilde gerçekleşmektedir. Parasentrik inversiyonlar, kromozomun sadece 1 kolu üzerinde kırılım gerçekleşmektedir ve dönen parçanın içerisinde sentromer yoktur. Perisentrik inversiyonda ise kromozom üzerinde yeniden düzenlenen parça sentromeride içermektedir ve kırılım her iki kolda da olmaktadır (Huret vd. 2000). İnsanda en sık gözlenen kromozomal inversiyon 9. kromozomda gerçekleşmektedir (Şekil 2.10). Bu inversiyon insan sağlığına zarar vermediği düşünülmektedir ancak bazı araştırmalar 9. kromozomda gerçekleşen inversiyonun kısırlık ve düşük ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.



Şekil 2.10 9. kromozom p22-q34 bölgelerinde gerçekleşen perisentrik inversiyona sahip bir erkek karyotipi (Sotoudeh vd. 2017)

Kromozomların uç kısımlarında bulunan telomer bölgelerindeki kayıpların sonucunda bu uç bölgeleri birbirine bağlanarak halka şeklinde bir yapı oluşturur. Bu yapı ring kromozomu olarak adlandırılır (Şekil 2.11) (Huret vd. 2000). Ring kromozomlar nadir görülmektedir ve tüm kromozomları etkileyebilmektedir. Örneğin; ring kromozom 1 zihinsel gerilik, mikrosefaliye neden olabilmektedir, ring kromozom 14 ise epilepsi ve zekâ geriliği, ring kromozom 21 kısa boyluluğa, mikrosefaliye ve üreme problemlerine neden olmaktadır.



Şekil 2.11 Ring kromozom 4 barındıran bir kadın karyotipi (Paththinige vd. 2016).

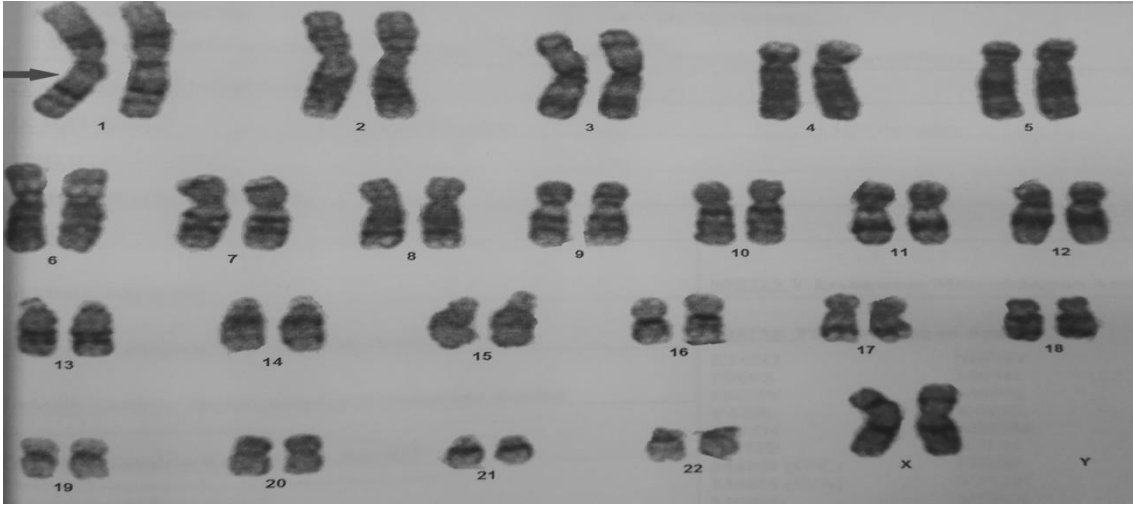
2.3.2 Kromozom Polimorfizmleri

Polimorfizm; birbirinden kesin olarak ayrılabilen ancak aynı lokusta bulunan genlerde bulunan 2 veya daha fazla fenotipin aynı toplumda görülmesi ve hemen eşit miktarlarda kendini ifade etmesi durumudur (Başaran 1996). Kromozomal polimorfizmler, kromozomların homologundan morfolojik, boyut ve boyanma bakımından farklılık göstermesi durumudur (Kowalczyk vd. 2007). Bu durum kromozomal varyantlar veya kromozomal heteromorfizm olarak da adlandırılmaktadır.

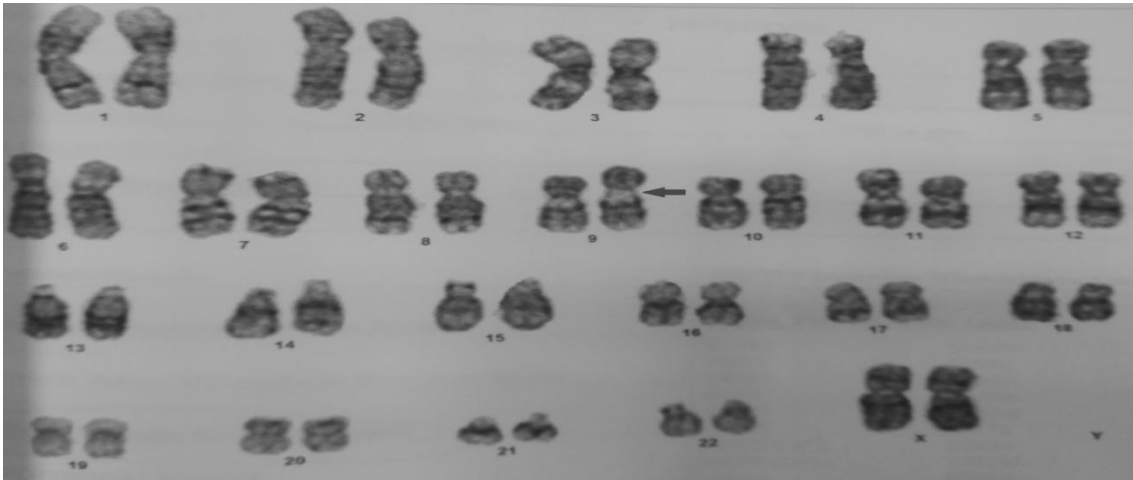
Kromozomların yapılarında meydana gelen yapısal değişiklikler fenotipik olarak anomaliler ile ilişkilendirilmemektedir. Çünkü meydana gelen bu değişiklikler heterokromatin bölgede bulunan tekrar gen bölgelerinde meydana gelmektedir (Şahin vd. 2008, Hong vd. 2011). 1970'li yıllardan itibaren yaygın olarak kullanılan Q-, C- ve G- kromozom boyama teknikleri ile kromozomlar arasında belirgin farklılıklar gözlenmeye başlanmıştır. Bu değişiklikler boyut, boyanma ile gözlenmiştir ve heteromorfizm olarak sınıflandırılmıştır (Wyandt vd. 2017).

Akrosentrik olmayan kromozomlarda polimorfizmler 1, 9 ve 16. kromozomun uzun kolunda meydana gelen artış veya azalış şeklinde ve 9. Kromozomda p11q12 bölgelerinde gözlenen inversiyonlar sıklıkla gözlenmektedir (Şekil 2.12–2.17). Bu kromozomlarda meydana gelen artışlar 1qh+, 9qh+, 16qh+ olarak gösterilirken, azalışlar 1qh-, 9qh-, 16qh- şeklinde gösterilmektedir. Akrosentrik olan D ve G

gruplarındaki kromozomlarının kısa kolunda, Y kromozomunun uzun kolunda meydana gelen artışlar sıklıkla karşımıza çıkan kromozomal polimorfizmlerdir. Bu kromozomların satelitlerinde meydana gelen artış ps+ (13ps+), heterokromatin bölgede meydana gelen artış pstk+ (13pstk+), kısa kolunda meydana gelen artış ise p+ (13p+) olarak adlandırılır (Hong vd. 2011). Kromozomal polimorfizmlerin krossing overın ve replikasyon sırasında gerçekleşen hatalardan dolayı oluştuğu bildirilmiştir (Wyandt vd. 2017). Literatüre bakıldığında kromozomal polimorfizmler ile hastalıklar arasında ilişkiler gösterilmiştir. Bunlar arasında infertilite (Çağlayan vd. 2010b, Wilson vd. 2017), tekrarlayan gebelik kaybı (Fryns vd. 1985) ve bazı psikolojik rahatsızlıklar (Di Gennaro vd. 2004) sayılabilir.



Şekil 2.12 1qh+ barındıran kadın karyotipi.



Şekil 2.13 9qh+ barındıran kadın karyotipi.



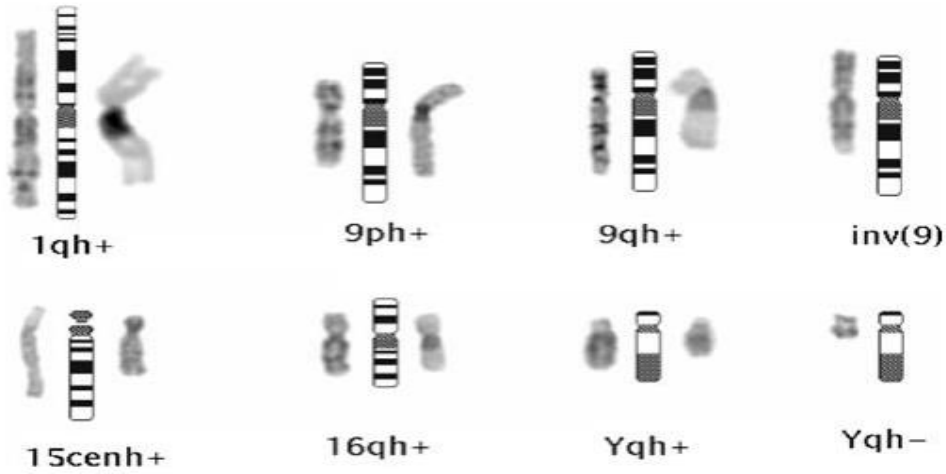
Şekil 2.14 inv(9)(p11q13) barındıran kadın karyotipi.



Şekil 2.15 14ps+ barındıran erkek karyotipi.



Şekil 2.16 22ps+ barındıran erkek karyotipi.



Şekil 2.17 Kromozomal polimorfizm örnekleri, ortada idiogram, solda G-bantlama, sağda ise C-bant örnekleri (Şahin 2008).

İnfertil çiftlerin % 8-12'sinde, kötü obstetrik sonuçların ve gebelik elde edilememesinin nedeninin kromozomal anormallikler olduğu sitogenetik analizler ile ortaya konmuştur (Ombelet 2008). G-bantlı karyotip yapılarak incelenen infertilite vakalarının küçük bir kısmında inversiyonlar veya translokasyonlar gibi büyük kromozom anomalileri ve yeniden düzenlemeleri belirlenir. Bununla birlikte, artan kanıtlar, yapısal heterokromatin bakımından zengin kromozomal bölgelerin, bazı açıklanamayan infertilite vakalarında altta yatan sebep olabileceğini düşündürmektedir (Nakamura vd. 2001, Purandare vd. 2011).

2.4 Kromozom Analiz Yöntemleri

İnsan kromozomlarının incelenmesinde ilk koşul hücrelerin bölünme yeteneğinin olmasıdır. Bu hücrelerin elde edilmesinde ise *in vivo* ve *in vitro* olmak üzere 2 yöntem kullanılmaktadır. *In vivo* yöntemde hücreler herhangi bir uyarana ihtiyaç duyulmadan kemik iliği hücreleri gibi sürekli bölünen hücreler kullanılmaktadır. *In vitro* yöntemlerde ise vücuttan alınan lenfosit hücreleri gibi hücreler yapay uyarılar sayesinde bölünmeye zorlanır ve böylece hücreler kullanılabilirler (Başaran 1996).

İster *in vitro* ister *in vivo* yöntem kullanılsın kromozomların elde edilmesi için belli şartların oluşturulması gerekmektedir. Kromozomların en kalın, yoğun ve belli bir düzlem içinde bulunduğu dönem hücre bölünmesinin metafaz evresidir. Bu evrenin

sağladığı koşullardan ötürü analiz için çok miktarda metafaz evresinde hücre elde edilmelidir. Normal koşullarda lenfosit hücrelerinin bölünmeye girme oranı %1 iken kültürasyonda bu oranı arttırmak için uyarılara (PHA) ihtiyaç duyulur. Hücre içerisindeki kromozomların görülebilirliğini arttırmak için ise hipotonik solüsyonları ile hücre şişirilerek patlatılır ve böylece mitotik düzlemde dağılmaları sağlanır. Metafazdaki hücreler bir süre sonra anafaz evresine geçeceklerdir. Hücrelerin metafazda kalmaları için iğ iplikcikliklerinin parçalanması için kullanılan demekolsin veya kolşisin kullanılmaktadır. Bu durumdaki hücrelerin parçalanması için hipotonik çözeltisi kullanılarak kromozomların aynı düzlemde dağılmaları sağlanmaktadır. Kromozomlar DNA boyalarından herhangi biriyle boyanarak gerekli incelemelerin yapılabilmesi için hazır hale gelmektedir (Başaran 1996).

2.4.1 Hücre Kültürü

Hücre kültürünün süresi kullanılacak materyale göre değişmektedir. Büyüme hızlarına bağlı olan bu durum 2 şekilde kültür işlemi yapılmaktadır. 24, 48 veya 76 saatlik kültürler kısa süreli olarak adlandırılırken, 1 hafta veya daha uzun süreli olan kültürler ise uzun süreli kültür olarak adlandırılmıştır. Hücre kültürü yapılırken kullanılan kültür ortamında besi yeri, serum, antibiyotik, L-glutamin ve mitozu uyarıcı ajanlar bulunmalıdır. Besiyeri hücre metabolizması için gerekli olan karbonhidrat, mineral ve amino asitleri içermektedir. Besiyeri örneği olarak RPMI-1640 verilebilir. Serum danadan veya sığır embriyosundan elde edilir ve içerisinde büyüme faktörlerini, iz elementleri, hormon ve vitaminleri barındırmaktadır. Antibiyotikler ise bakteri veya mantar oluşumunu engellemek için kullanılmaktadır. Sıklıkla kullanılan antibiyotik örnekleri ise penisilin (bakteri) veya amfoterisin (mantar)dir. L-glutamin hücre içerisinde birçok rolü olan esansiyel bir aminoasittir. Mitoz uyarıcıları ise hücrelerin bölünmeye gitmesini teşvik eden uyarandır. Mitoz uyarıcıları ise fitohemaglutinin, Epstein-Bar virüsü verilebilir (Zamani 2007).

2.4.2 Harvest ve Bantlama Teknikleri

Kültür işleminden sonra harvest işlemleri başlamaktadır. Kültür süresinin dolmasından

1 saat öncesinde mitozu durdurmak ve metafaz sayısını maksimumda tutmak için kolşisin eklenir. 1 saat sonunda 10 dakika santrifüje atılan tüplerden süpernant atılır ve tüpe 0,075 M KCl çözeltisi (hipotonik) ile muamele edilip 20 dakika 37°C’de bekletilir. 20 dakika sonunda süpernatant atılır ve corney fiksatif (3 metanol: 1 asetik asit) ile muamele edilir. Bu son işlem 3 kere tekrarlanır. Kalan hücreler ise lamlara yayılarak bantlama işlemleri için hazır durumdadır (Rønne 1989, Zamani 2007).

Kromozomların üzerinde bantlama teknikleri ile her kromozoma özgü segmentasyon oluşarak hangi kromozomun tanımlanması sağlanır. Bu segmentasyon işlemi kromozomların tanınmasında, anomaliliklerin yerinin belirlenmesinde, spesifik genlerin yerlerinin tespitinde yararlı olmaktadır. Temel olarak kullanılan bantlama teknikleri Q bantlama, G bantlama ve R bantlamadır. Çoğu klinik araştırmada bantlamanın ve fotoğraflamanın kolay olması nedeniyle G bantlama kullanılmaktadır. Q bantlama kromozomal polimorfizmlerin ve Y kromozomunun varlığını ortaya koymak için kullanılmaktadır. R bantlama ise G bantlamanın tersi gibidir ve kromozomların uçlarında meydana gelen anomalilerin tespitinde kullanılmaktadır. C bantlama ise sentromere yakın olan bölgeler koyu diğer bölgeler ise açık renkte boyanmaktadır ve kromozom polimorfizmlerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Özellikle C bantlamada 1, 9, 16 ve Y kromozomunda kullanılmaktadır (Schreck ve Distèche 2001).

G bantlama tekniğinde ön muamele için proteolitik enzim olan tripsin ile muamele edilir ve daha sonra giemsa boyası ile muamele edilir. Giemsa boyası adenin ve timince zengin olan hetekromatik bölgeler daha koyu renkli boyanırken, guanin ve sitozince zengin olan ökromatin bölgeler ise daha az boyanır. Kromozomların bu şekilde lekelenmeleri sayesinde kromozomların tanılandırılmasının yapılmasında kullanılmaktadır. Bu yöntemde preparatların kurutulması ve yaşlandırma teknikleride önemlidir. Genel olarak yaşlandırma için ideal sıcaklık 2 gün 55°C’de tutmaktır. Ancak bu durum her laboratuvar için geçerli değildir. Bu nedenle her laboratuvar kendi koşullarını belirlemesi gerekmektedir (Schreck ve Distèche 2001, Speicher ve Carter 2005).

Q bantlama kromozomlara kinakrin ajanı ile muamle sonrasında farklı yoğunluklardaki

sarı renkli floresan tekniğidir. Kinatrin DNA ile bağ yapabilmektedir. AT'ce zengin olan bölgeler kinatrin floresans değerini arttırırken, GC ile zengin olan bölgeler düşürmektedir. Uygulanması basit olan bu yöntem için özel olarak floresan mikroskobuna ihtiyaç vardır. Bu yöntemin dezavantajı ultraviyole ışığa maruz kaldığında floresan yeteneğini kaybetmektedir. Kinakrin 430 nm ve 460 nm aralığında filtrelerde iyi sonuç vermektedir (Schreck ve Distèche 2001, Nabil ve Sarra 2017).

R bantlama G bantlamanın tersi bir uygulamadır. Koyu renkli olan bantlar GC ile zenginken AT ile zengin olan bantlar ise açık renklidir. R bantlamda preparatlar 88°C'de bir fosfat tamponuna maruz bırakıldıktan sonra giemsa boyası ile boyanır. Bu yöntem G bantlama sistemine yardımcı olmak adına geliştirilen bir yöntemdir (Schreck ve Distèche 2001).

3. MATERYAL ve METOT

3.1 Materyal

3.1.1 Vaka ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi

Bu tez çalışmasında, 2013-2018 yılları arasında infertilite tanısı ile Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına başvuran ve karyotip analizi yapılmış 178 kadın, 213 erkek toplamda 391 vakanın verileri kromozomal polimorfizmler açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olarak, bilinen herhangi bir kalıtsal hastalığı olmayan, akraba evliliği yapmamış, sağlıklı çocuk sahibi olabilen, düşük ve/veya ölü doğum öyküsü bulunmayan 40 çift sitogenetik açıdan değerlendirilmiştir.

Vakalara ait retrospektif çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı arşivinden 2013-2018 yılları arasındaki hasta dosyaları taranarak gerçekleştirilmiştir. Vaka grubunun oluşturulmasını takiben kromozom polimorfizmleri, her dosyada bulunan karyotip örnekleri ve gerektiğinde preparat arşivinde bulunan preparatlar tekrar değerlendirilerek belirlenmiştir. Kontrol grubu ise çalışma konusu hakkında bireylere bilgilendirme yapılmasının ardından, gönüllü olur formunu imzalayan gönüllülerden oluşturulmuştur. Gönüllülerden heparinli tüplere 2 mL periferik kan örneği alınmıştır. Kontrol grubuna ait kan örneklerinden standart prosedür ile kapalı lenfosit kültürü yapılmış ve elde edilen kromozom preparatlarından G-Bandlama ile karyotipler elde edilmiştir. Vaka ve kontrol gruplarının pedigrisi analizleri yapılmıştır.

3.1.2 Gereçler

Bu çalışmada, Çizelge 3.1’de verilen cihazlar ve malzemeler kullanılmıştır.

Çizelge 3.1 Çalışmalarda kullanılan cihazlar ve malzemeler

Sıra No	Cihazlar ve malzemeler	Marka
1	Heparinli tüp	-
2	Konik santrifüj tüpü (15 mL)	Labsolute
3	Sınıf II biyogüvenlik kabini	Thermo Scientific MSC Advantage
4	İnkübatör	Incucell
5	Etüv	Nüve
6	Hassas terazi	Sartorius BP 221S
7	Santrifüj	Rotofix 32A
8	Vorteks	Velp Scientifica
9	Mikropipet	Thermoscientific Discovery Comfort
10	Buzdolabı	Açelik
11	Lam	Superior
12	Lamel	Superior
13	Mikroskop	Olympus BX50
14	Analiz yazılımı	Cytovision

3.1.3 Kimyasallar

Bu araştırmada, Çizelge 3.2’de verilen kimyasallar kullanılmıştır.

Çizelge 3.2 Kullanılan kimyasallar ve markaları

Sıra No	Kimyasal Çözelti	Marka
1	RPMI 1640 Medium	Biowest
2	Fetal Bovine Serum	Biowest
3	L-Glutamin	BI Biological Industries
4	Phytohemagglutinin	BI Biological Industries
5	Penisilin/Streptomisin	BI Biological Industries
6	Colsemid Solution	BI Biological Industries
7	BrdU (1000X)	Acros
8	Methotrexate	Fisher B.
9	Methanol	LiChrosolv
10	Asetik asit	Emsure
11	Fosfat tampon çözeltisi (PBS)	Biomatik
12	Etanol	Merck
13	Gurr tablet	Vwr
14	Entellan	Merck
15	Ksilol	Sigma
16	Leishman boya	Sigma
17	Tripsin	BI Biological Industries
18	İmmersiyon yağı	Merck-Millipore
19	Potasyum klorür	AFG Scientific

3.1.4 Lenfosit Kültüründe Kullanılan Kimyasallar

Periferik kan lenfosit kültürü (72 saatlik) için kullanılan çözeltiler Çizelge 3.3'te belirtilen miktarlara uygun olacak şekilde hazırlanmıştır.

Çizelge 3.3 Lenfosit kültüründe kullanılan kimyasallar ve miktarları

1) Periferik Kan Kültürü Besiyeri Çözeltisi	
RPMI 1640 bazal medium	100 mL
Fetal Bovine Serum (FBS)	25 mL
Penisilin/Streptomisin	0.5 mL
Phytohemagglutinin (PHA)	1 mL
Kolsemid	3 damla
2) 100 mL Hipotonik Çözeltisi (0,075 M KCl)	
Potasyum Klorür (KCl)	0,559 g
Distile Su	100 mL
3) 100 mL Carnoy's Fiksatif Çözeltisi	
Metanol	75 mL
Asetik Asit	25 mL
4) 100 mL Fosfat Tampon Çözeltisi (PBS)	
PBS	1 Tablet
Distile Su	100 mL
5) 80 mL Tripsin Çözeltisi	
Tripsin	0.04 g
PBS çözeltisi	80 mL
6) 100 mL Leishman Çözeltisi	
Leishman	0.02 g
Metanol	100 mL
7) 1 L Gurr Çözeltisi	
Gurr	1 Tablet
Distile Su	1 L
8) 100 mL Boyama Çözeltisi	
Leishman Çözeltisi	25 mL
Gurr Çözeltisi	75 mL
9) MTX Stok Çözeltisi	
MTX	0.001 g
Distile Su	2.2 mL
10) 10 ml MTX Çalışma Çözeltisi	
MTX stok çözeltisi	0.1 mL
Distile Su	9.9 mL
11) 10 mL BrdU Çözeltisi	
BrdU	0.003 g
Distile Su	10 mL

3.2 Metot

3.2.1 Kromozom Preparatlarının Hazırlanması

Sitogenetik inceleme için 4 mL'lik lityum heparinli tüpe 2 mL periferik kan örneği alınmıştır. Alınan kan örnekleri ekim tarihine kadar +4°C'de muhafaza edilmiştir. 72 saatlik periferik kan kültürüne alınan örnekler kapalı lenfosit kültürü, harvest, preparatın hazırlanması, bantlama ve analiz aşamalarından geçmiştir.

3.2.1.1 Kapalı Lenfosit Kültürü

Kapalı lenfosit kültürün hazırlanmasında aşağıda işlemler takip edilmiştir:

- 1) 15 mL'lik steril falkon tüplerine hastanın adı, soyadı, ekim tarihi ve saati yazılmıştır.
- 2) Bu tüplerin 5 mL besi yeri çözeltisi eklenmiştir
- 3) Tüplere 150 µL phytohemagglutinin eklenmiştir.
- 4) Bu karışımın üzerine 5 mL'lik enjektör yardımı ile 20 damla periferik kan damlatılmıştır.
- 5) Tüpün kapağı kapatılarak 37°C'de bulunan inkübatöre 45° açı ile yerleştirilerek 72 saat burada bekletilmiştir.

3.2.1.2 Harvest

Kapalı lenfosit kültürü işlemleri sırasında ve sonrasında harveste alınan örnekler için aşağıdaki uygulamalar yapılmıştır:

- 1) Tüplere inkübasyon işleminin bitmesine 1 saat kala (71. saatte) 120 µL kolsemid (Colsemid Solution) eklenmiştir.
- 2) 72. saat sonunda, tüpler 1900 rpm 10 dakika santrifüj edilmiştir.
- 3) Bir mL'ye kadar süpernatant atılarak pelletin dağılması için tüpler vortekslenmiş ve homojenize edilen örnekler üzerine 8 mL'ye kadar hipotonik çözelti ile tamamlanmıştır.
- 4) Tüpler bir saat boyunca 37°C'de inkübatörde bekletilmiştir.
- 5) Bir saatin sonunda tüpler 1900 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir.
- 6) Bir mL'ye kadar tüplerin süpernatant kısmı alındıktan sonra vorteks ile homojenize

edilmiştir. Homojenizasyondan sonra 8 mL'ye kadar Carnoy's fiksatif çözeltisi ile tamamlanmıştır.

7) Santrifüj işlemi ve fiksatif ekleme işlemi 4 kez tekrarlanmıştır.

8) 4. tekrarın sonunda 1900 rpm'de 10 dakika santrifüjlenmiş ve 0,5-1 mL hücre süspansiyonu kalacak şekilde süpernatant atılmıştır.

3.2.1.3 Preparatların Hazırlanması

1) Kullanılacak lamalar şalelerde -20°C 'de metanol içerisinde bekletilmiştir.

2) Tüplerin dibinde kalan pellet pipetaj yapılarak homojenize edilmiştir.

3) Lamalar şalelerden çıkarılmış ve kurulanmıştır.

4) Kurulanan lamalar nefes yardımı ile buğulandırılmıştır.

5) Hücre süspansiyonu cam pastör pipeti ile çekilmiş ve 45° açılıyla tutulan lamaların 20 cm üzerinden damlatılmıştır.

6) Lamaların üzerine uygun olan bölgeye kurşun kalem yardımıyla hasta adı soyadı, preparat numarası ve ekim tarihi yazılmıştır.

7) Lamalar kuruması için oda sıcaklığında bekletilmiş ve bir gece boyunca 65°C 'de etüvde bekletilmiştir.

8) Bir gece 65°C 'de bekleyen preparatlar 4 saat boyunca 80°C 'de bekletilerek yaşlandırılmıştır.

3.2.1.4 Bantlama

Preparatlar G bantlama yöntemiyle boyanmıştır. G bantlama yöntemine ait işlemler aşağıda sıralanmıştır:

1) Yaşlandırılan preparatlar dikey şale içerisinde hazırlanmış olan tripsin çözeltisi içerisinde 4-10 saniye süresince hızlı bir şekilde ileri geri yaptırılarak muamele edilmiştir.

2) Bu işlemin sonunda tripsine maruz kalma süresinin 2 katı sürede yine dikey şale içerisinde hazırlanan fosfat tampon çözeltisi (PBS) çözeltisi içerisinde hızlı bir şekilde ileri geri yaptırılarak muamele edilmiştir.

3) Lamaların üzerinden çözeltilerin hafif akması için beklenmiş ve yatay şalelere

yerleştirilerek lamın üzerinin tamamını kaplayacak şekilde yaklaşık 3 mL Leishman çözeltisinde 1-3 dakika boyanmıştır.

4) Bu ilk boyamanın ardından boya kalitesinin incelenmesi ve bant kalitesinin artırılması için tripsin veya boya çözeltilerinde bekleme sürelerinde modifikasyonlar yapılmıştır.

5) Boyama işleminin sonunda preparatlar kuruması için oda sıcaklığında bekletilmiştir.

6) Entellan, pipet yardımıyla lam üzerine damlatılmış ve lamel ile kapatılmıştır.

3.2.1.5 Kromozom Analizi

1) Bantlama işleminden sonra preparatlar, ışık mikroskopunda (Olympus BX50-51) 10X objektifte taranmıştır.

2) Tarama sırasında uygun görülen metafaz alanına immersiyon yağı damlatılmış ve 100X objektifte incelenmiştir.

3) Her vaka için en az 25 metafaz alanı sayılmıştır.

4) Her vaka için en az 5 metafaz alanı otomatik görüntüleme sistemi (Applied Imaging Cytovision) yardımı ile karyotip haline getirilmiştir.

5) Analiz sonuçları ise International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) 2009'a göre raporlanmış ve arşivlenmiştir.

3.2.2 Yüksek Çözünürlüklü Bantlama

1) Tüplere RPMI 1640 besiyerinden 5 mL konulmuş ve üzerine 12 damla kan eklenmiştir.

2) Tüpteki bu karışımın üzerine 3 damla phytohaemagglutinin eklenmiştir.

3) Etüve kaldırılmış ve 48 saat sonra üzerine 500 µL methotrexate çözeltisi eklenmiştir.

4) Etüvde 16 saat inkübe edilmiş ve 10 dakika 1900 rpm'de santrifüj edilmiştir. Süpernatant atılmış ve üzerine 5 mL besiyeri ve 100 µL BrdU eklenmiştir.

5) Etüve yatay konularak 5 saat 10 dakika bekletilmiştir.

6) Tüplerin üzerine 3 damla kolsemid eklenmiş ve 20 dakika yatay inkübe edilmiştir.

7) 10 dakika 1900 rpm'de santrifüj edilmiş ve 1 mL'ye kadar süpernatant atılmıştır.

- 8) Pellet üzerine 8 mL'ye kadar hipotonik çözeltisi eklenmiş ve 60 dakika etüvde bekletilmiştir.
- 9) 10 dakika 1900 rpm'de santrifüje edilmiş ve süpernatant 1 mL'ye kadar atılmıştır.
- 10) Tüpün üzerine 8 mL'ye kadar fiksatif eklenmiş ve -20° C'de bir gece bekletilmiştir. Ertesi gün yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir.
- 11) Yıkama işlemi bitince etil alkol içinde -20 °C'de bulunan lamlara yayma işlemi yapılmıştır. Sonuçta bantlama işlemi tamamlanmıştır.

3.2.3 Retrospektif Çalışma

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı arşivinde, sitogenetik analizi yapılan her vakanın preparat ve rapor örnekleri 1999 yılından itibaren düzenli olarak saklanmaktadır. Çalışma grubu, 2013-2018 yılları arasında infertilite vakalarına ait kayıtlardan oluşturulmuştur. Vaka grubuna ait dosyalarda kimlik bilgileri, pedigrî analizleri ve en az iki metafaz alanının karyotip çıktıları yer almaktadır. Dosyalar, 2018 yılından başlayıp 2013 yılına doğru taranmıştır. Dosyalarda bulunan karyotip sonuçları incelenmiş ve inceleme sonucunda oluşan veriler Microsoft Office 2010 Excel programına işlenerek kayıt altına alınmıştır.

3.2.4 İstatistikî Analizler

Elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) V.25 yazılımı yardımıyla χ^2 testi uygulanarak karşılaştırılmış ve $p < 0,05$ aralığında değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, 2013-2018 yılları arasında infertilite tanısı ile Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına başvuran ve karyotip analizi yapılmış 178'i kadın, 213'ü erkek toplamda 391 vakanın verileri kromozomal polimorfizmler açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olarak bilinen herhangi bir kalıtsal hastalığı olmayan, akraba evliliği yapmamış, sağlıklı çocuk sahibi olabilen, düşük ve/veya ölü doğum öyküsü bulunmayan 40 çift sitogenetik açıdan değerlendirilmiştir.

4.1 Vaka Grubunda Kromozom Polimorfizmlerinin Dağılımı

Retrospektif olarak değerlendirilen 178'si kadın, 213'ü erkek olmak üzere toplamda 391 vakanın yaşları 18-53 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 30 olarak belirlenmiştir. Çizelge 4.1'de vaka grubunun analizi sonucunda belirlenen kromozomal polimorfizmler gösterilmiştir.

Çizelge 4.1 Vaka grubunda kromozom polimorfizmlerinin dağılımı (%)

Polimorfizm	Kadın		Erkek	
	n=178	%	n=213	%
1qh+	2	1,12	2	0,93
9qh+	25	14,04	15	7,04
9qh-	2	1,12	2	0,93
İnv(9)	7	3,93	4	1,87
13ps+	6	3,37	2	0,93
14ps+	7	3,93	4	1,87
15ps+	7	3,93	4	1,87
16qh+	1	0,56	2	0,93
21ps+	10	5,61	13	6,10
22ps+	7	3,93	7	3,28
Yqh+	0	0	0	0

İnfertil vaka grubunda erkek ve kadın bireyler arasında 1qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+, 22ps+ polimorfizmlerinin dağılımları istatistik değerlendirme ile karşılaştırıldığında herhangi bir farklılık belirlenmemiştir (Çizelge 4.1).

Vaka grubunda yer alan 213 erkek bireyden 15'inde, 178 kadın bireyden 25'inde toplamda 40 kişide 9qh+ polimorfizmine rastlanılmıştır. Bu veriler analiz edildiğinde 9qh+ polimorfizminin infertilite tanısı almış kadın bireylerde erkek bireylere göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2 Vaka grubunda 9qh+ polimorfizminin dağılımı

Cinsiyet	9qh+ polimorfizmi		Toplam	P
	Var	Yok		
Erkek	15	198	213	0.02
Kadın	25	153	178	
Toplam	40	351	391	

4.2 Kontrol Grubunda Kromozom Polimorfizmlerinin Dağılımı

Kontrol grubunda yer alan bireyler sitogenetik açıdan değerlendirilmiş; kadınların tamamında 46,XX ve erkeklerin tamamında 46,XY karyotipi belirlenmiştir. Kromozom polimorfizmlerinin dağılımı kontrol grubunda kadınlar ve erkekler arasında farklılık göstermemiştir (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3 Kontrol grubunda kromozom polimorfizmlerinin dağılımı (%)

Polimorfizm	Kadın		Erkek	
	n=40	%	n=40	%
1qh+	0	0	0	0
9qh+	3	7,5	2	5
9qh-	0	0	0	0
İnv(9)	1	2,5	0	0
13ps+	0	0	1	2,5
14ps+	2	5	0	0
15ps+	0	0	1	2,5
16qh+	0	0	0	0
21ps+	1	2,5	1	2,5
22ps+	0	0	1	2,5
Yqh+	0	0	0	0

4.3 Vaka ve Kontrol Gruplarında Kromozom Polimorfizmlerinin Dağılımı

Vaka grubu (391 birey) ile kontrol grubu (80 birey) bireylerinde değerlendirilen toplam 942 kromozomda belirlenen 1qh+, 9qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+, 22ps+ polimorfizmlerinin dağılımları ayrı ayrı karşılaştırıldığında iki grup

arasında herhangi bir farklılık belirlenmemiştir (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4 Vaka ve kontrol gruplarında kromozom polimorfizmlerin dağılımı (%)

Polimorfizm	Vaka grubu		Kontrol	
	n=391	%	n=80	%
1qh+	4	1,02	0	0
9qh+	40	10,23	5	6,25
9qh-	4	1,02	0	0
İnv(9)	11	2,81	1	1,25
13ps+	8	2,04	1	1,25
14ps+	11	2,81	2	2,50
15ps+	11	2,81	1	1,25
16qh+	3	0,76	0	0
21ps+	23	5,88	2	2,50
22ps+	14	3,5	1	1,25
Yqh+	0	0	0	0

Vaka ve kontrol grupları arasında kromozom polimorfizmleri cinsiyete bağımlı şekilde karşılaştırılmıştır. Vaka grubunda 178 ve kontrol grubunda 40 olmak üzere kadınlar arasında 1qh+, 9qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+, 22ps+ polimorfizmlerinin dağılımları ayrı ayrı karşılaştırıldığında iki grup arasında dağılımlarda farklılık belirlenmemiştir. Yine vaka grubunda 213 ve kontrol grubunda 40 olmak üzere erkekler arasında 1qh+, 9qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+, 22ps+ polimorfizmlerinin dağılımları ayrı ayrı karşılaştırıldığında da iki grup arasında dağılımlarda farklılık belirlenmemiştir.

Satellit polimorfizmleri olarak gruplandırılan 13ps+, 14ps+, 15ps+, 21ps+, 22ps+ polimorfizmlerinin vaka ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırılmasında ise 391 bireyden oluşan vaka grubunda 67 kişide satellit polimorfizmi görülmüş, 80 bireyden oluşan kontrol grubunda ise 7 kişide satellit polimorfizmi görülmüştür. Satellit polimorfizmlerinin infertilite tanısı almış vakalarda kontrole göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5 Vaka ve kontrol gruplarında satellit polimorfizmlerinin dağılımı

	Satellit polimorfizm		Toplam	p
	Var	Yok		
Vaka	67	324	391	0,04
Kontrol	7	73	80	
Toplam	74	397	471	

Vaka grubunda infertilite tanısı almış 178 kadın vakanın 37'sinde ve kontrol grubunda ise 40 kadın vakanın 3'ünde satellit polimorfizmine rastlanılmıştır. Satellit polimorfizmlerinin infertilite tanısı alan kadın vakalarda kontrole göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6 Kadın vaka ve kontrol gruplarında satellit polimorfizminin dağılımı

	Satellit polimorfizm		Toplam	p
	Var	Yok		
Kadın vaka	37	141	178	0,03
Kadın kontrol	3	37	40	
Toplam	40	178	218	

Vaka ve kontrol grubunda erkekler arasında satellit polimorfizmlerinin dağılımı karşılaştırıldığında farklılık belirlenmemiştir (Çizelge 3.7).

Çizelge 3.7 Erkek vaka ve kontrol gruplarında satellit polimorfizminin dağılımı

	Satellit polimorfizm		Toplam	P
	Var	Yok		
Erkek vaka	30	183	213	0,33
Erkek kontrol	4	36	40	
Toplam	34	219	253	

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

İnfertilite, 12 aylık düzenli, korunmasız cinsel ilişkiden sonra klinik bir hamilelik oluşturamama veya bir kişinin üreme kapasitesinin bozulması olarak karakterize edilen bir hastalık olarak tanımlanır (Zegers-Hochschild vd. 2017). İnfertilitenin dünya çapında üreme çağındaki çiftlerin %8 ila %12'sini etkilediği tahmin edilmektedir (Ombelet vd. 2008). İnfertilite dünya çapında önemli bir durumdur ve patogeneğinde genetik faktörlerin etkisi giderek daha fazla rapor edilmektedir. Bu noktada kromozom polimorfizmleri ve infertilite arasındaki korelasyon hala tartışmalıdır.

Kromozomal polimorfizmler, varyasyon olarak kabul edilir ve kromozom segmentlerinin boyutundaki veya boyanmasındaki farklılıklar olarak tanımlanır (Hong vd. 2011). Bunlar, kromozomlardaki heterokromatik segmentlerde, satellitlerde ve satellit saplarında gözlenir. Akrosentrik olmayan kromozomlardaki polimorfik varyasyonlar genellikle kromozom 1, 9, 16'nın uzun kollarındaki parasentrik heterokromatin bölgelerde ve Y kromozomunun distalinde görülür. D ve G grubu (13, 14, 15, 21 ve 22) akrosentrik kromozomlar için varyasyonlar çoğunlukla satellit bölgelerinde veya kısa kollarda meydana gelir. Perisentrik inversiyon 9 [inv(9)] da polimorfizm olarak kategorize edilir (Hong vd. 2011).

Fenotipler üzerinde hiçbir etkisi olmadığı düşünülen kromozomal polimorfizmler, 'zararsız' olarak kabul edilmekte ve bu nedenle uzun süredir az ilgi görmektedir (Evans vd. 1974). Bununla birlikte, elde edilen yeni veriler kromozom varyasyonlarının tekrarlayan gebelik kaybı, infertilite veya çeşitli patolojik durumlar ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Evans vd. 1974, Madon vd. 2005, Şahin vd. 2008, Hong vd. 2011, Dong vd. 2013). Kromozomal polimorfizm ile üreme kapasitesi arasındaki potansiyel ilişki göz ardı edilemeyecek ölçüdeki veri ile desteklenmektedir.

Bu tez çalışmasında, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına 2013-2018 yılları arasında infertilite tanısı almış ve sitogenetik analizi yapılmış 178 kadın, 213 erkek olmak üzere 391 olgu ve kontrol grubu olarak 40 çift kromozomal polimorfizmler açısından taranmıştır. Genellikle

kromozomun dengeli yeniden düzenlenmesi olarak kategorize edilen kromozomal polimorfizmin, infertil olgularda artmış sıklığına ilişkin veriler sunan birçok çalışma rapor edilmiştir (Madon vd. 2005, Şahin vd. 2008, Mierla ve Stoian, 2012, Dong vd. 2013). İnfertil popülasyonda heteromorfizm insidansının fertil bireylere kıyasla üç ila beş kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Şahin vd. 2008, Hong vd. 2011, Minocherhomji vd. 2009, Šipek Jr vd. 2014, Xu vd. 2016).

Cheng vd. (2017)'nin 19.950 kişilik bir grup üzerinde yaptığı çok geniş çaplı bir çalışmada kadın infertilitesi ve kromozom polimorfizmlerinin ilişkisi araştırılmıştır. İnfertilite nedenlerine göre alt gruplar oluşturan ve analizlerini bu temelde yapılandıran araştırmacılar, endometriozisli vakalar dışında tüm infertil gruplarda heteromorfizmlerin insidansını fertil kohorttan önemli ölçüde yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Cheng vd. 2017). Bizim çalışma grubumuzda ise yalnızca toplam satellit polimorfizmleri (13 ps+,14 ps+, 15 ps+, 21 ps+ ve 22 ps+) kadın vaka grubunda kontrole göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur.

Hindistan popülasyonunda yapılan bir çalışmada üreme başarısı elde edemeyen 138 olgunun (70 kadın ve 68 erkek) kromozom anomalileri ve polimorfik varyasyonları incelenmiş ve dağılımlarında cinsiyete göre anlamlı farklılık belirlenmediği bildirilmiştir (Rawal vd. 2020). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 391 vakada (178'si kadın, 213'ü erkek) 1qh+, 9qh-, inv(9), 13ps+, 14ps+, 15ps+, 16qh+, 21ps+, 22ps+ polimorfizmlerinin dağılımlarında cinsiyetle ilişkili bir farklılık belirlenmemiştir. Rawal vd. (2020)'nden farklı olarak, çalışmamızda 9qh+ polimorfizminin infertilite tanısı almış kadın bireylerde erkek bireylere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Ülkemizde 301 infertil ve 136 kontrol çifti ile yapılan bir çalışmada, gruplar arasında heteromorfizm sıklıkları açısından anlamlı bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (Karaca vd. 2019). Bu çalışmanın verileri de çalışma verilerimiz ile uyum göstermektedir. Bununla birlikte, Karaca vd. (2019) yaptıkları çalışmada infertil kadınlarda en sık 1qh+ (%14.7) polimorfizmini saptarken, mevcut araştırma verilerimizde ise infertil kadınlarda en sık 9qh+ (%14,04) varyantına rastlanmıştır.

Çalışmamızda Yqh+ polimorfizmine hem vaka hem de kontrol grubunda rastlanmamıştır. Ancak Karaca vd. (2019)'nin yaptığı çalışmada hem infertil erkek hem de kontrol grubunda çalışmamızdan farklı olarak Yqh+ polimorfizmi en sık rastlanan polimorfizm olmuştur. Minocherhomji vd. (2009)'nin 40 çift ile yaptığı çalışmada 9qh+ ve Yqh+ polimorfizmleri infertilite ile ilişkili bulunmuştur. Madon vd. (2009)'nin 842 infertil hasta ile yaptığı çalışmada 9qh+ polimorfizmi, Minocherhomji vd. (2009)'nin çalışma verilerine benzer şekilde infertil hastalarda yüksek oranda görülmüştür. Benzer olarak çalışmamızda da 9qh+ polimorfizmi 391 kişiden oluşan vaka grubunda 40 kişide (%10,23) görülmüştür. Bu oranın kontrol grubundan daha yüksek olduğu göze çarpmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Bu durumun kontrol grubundaki örneklem sayısının yetersizliğinden kaynaklanabileceği ileri sürülebilir.

Heteromorfizmler ve infertilite arasında anlamlı ilişkiler bulan birçok araştırma rapor edilmiştir (Madon vd. 2005, Şahin vd. 2008, Minocherhomji vd. 2009, Mierla ve Stoian 2012). Diğer taraftan heteromorfizmlerin infertilite ile korelasyon göstermediğini rapor eden çalışmalarda literatürde yer almaktadır (Minocherhomji vd. 2009, Dong vd. 2013). Çalışmamızda vaka grubunda yer alan 178 kadından 57'sinde (%32,02), 213 erkekten 48'inde (%22,53) kromozomal polimorfizm belirlenmiştir. Tespit edilen kromozomal polimorfizmlere yüzde oran olarak bakıldığında vaka grubunda kontrol grubuna göre bir artış trendi gözlenmektedir. Ancak bu veriler analiz edildiğinde fark istatistik olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır. Bunun nedeni kontrol grubunun sağlıklı veri analizi sağlayacak sayısal yeterlilikte olmaması olabilir.

Çalışmamız Afyonkarahisar bölgesinde infertilitenin genetik bileşeninin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Elde edilen karyotip verilerinin çiftlerin sonraki gebeliklerinin prognozu açısından yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Sonuçlarımız karyotip analizinin infertilite ile başvuran çiftlerin incelenmesi, yönetimi ve danışmanlığında yapısal ve sayısal kromozom anormallikleri ile birlikte olası heteromorfizm varlığını da saptamak için geçerli bir yöntem olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, çalışmamızın daha geniş vaka ve kontrol serileri ile karşılaştırmalı olarak genişletilmesi ve yeni teknolojilerle elde edilecek olan verilerle ileri dönemde

gerçekleştirilecek olan araştırmalara kaynak olabileceği kanaatindeyiz.

Heteromorfik bölgelerin infertilite ve olumsuz üreme sonuçları arasında ilişkisini açığa çıkaran çalışmalar arttıkça, heteromorfik varyantların zararsız kromozom sapmaları olup olmadığı yeniden düşünölmeye başlanmıştır (Morales vd. 2016). Bu varyantların doğurganlığı nasıl etkileyebileceğine dair mevcut geçerli hipotezler, genomun yeniden düzenlemesini, homolog kromozom eşleşmesi ve hücre bölünmesindeki sapmaları gözden geçirmeyi gerektirir. Önceden hurda DNA olarak kabul edilen genomun kodlamayan bölgelerinin şimdilerde genomun protein kodlayan bölgelerinin aktivitesini ve gen ekspresyonunu düzenlemek ve modüle etmek gibi çok önemli görevleri olduğunu biliyoruz. Üreme son derece karmaşık bir süreçtir ve çoğu somatik süreçle karşılaştırıldığında eşi görölmemiş seviyelerde genom düzenlemesi ve ifadesi gerektirir. Bu nedenle, heteromorfik varyantların, üreme sırasında genom regölasyonu ve modölasyonunda daha önemli bir rol oynayabileceği akla yatkındır. Bu, kısmen, heteromorfik varyantların bazı taşıyıcılarının üreme sonucuyla ilgili olanlar dışında neden görünürde klinik fenotipe sahip olmadığını açıklayabilir. Ek olarak, akrosentrik kromozomların sentromerlerinin etrafındaki heterokromatik bölgelerin, kromozom eşleşmesi ve hücre bölünmesinde rol oynadığı varsayılmıştır. Bu nedenle, bu heterokromatik bölgelerdeki bozulmaların aslında gamet oluşumunu, döllenmeyi ve embriyogenezi etkileyen gen ifadesi için korkunç sonuçları olabilir ve potansiyel olarak artan kromozom anöploidi riskine yol açan kromozom ve kromatid kohezyonunda hatalara yol açabilir (Morales vd. 2016).

Çalışmamızın birkaç sınırlaması vardır. GTG bantlaması ile gözlemlenen heteromorfizmleri C- ve NOR-bantlama ile doğrulanamamıştır. Bununla birlikte, FISH ve mikroarray analizlerinin infertilite vakalarında rutin olarak yapılmaması nedeniyle translokasyonlar, mikrodelsyonlar ve mikrodüplikasyonlar değerlendirilmemiştir. Kontrol grubuna dahil edilen fertil bireylerin, çoğunlukla daha önce düşük ölü doğum, anormal çocuk öyküsü, bilinen bir genetik hastalığı olmamasına dikkat edilmiş, fakat kontrol grubunun sınırlı sayıda kalması kromozom polimorfizm analizlerinin yetersiz olmasına neden olmuştur. Bu tür çalışmalardan elde edilen verilerin daha büyük örneklem sayıları ve daha homojen gruplar ile tekrarlanması önemli olacaktır.

6. KAYNAKLAR

- Abramsky L, Chapple J, 1997, 47,XXY (Klinefelter Syndrome) and 47,XYY: Estimated Rates of and Indication for Postnatal Diagnosis with Implications for Prenatal Counselling, *Prenatal Diagnosis*, 17, 363–368.
- ACOG Educational Bulletin, 2011, Smoking and Women's Health, Number 503, American College of Obstetricians and Gynecologists, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 1–5.
- Adamson G D, Baker V L, 2003, Subfertility: Causes, Treatment and Outcome, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 17(2), 169–185.
- Andreeva P, 2014, Thyroid Gland and Fertility, *Akush Ginekol (Sofia)*, 53(7), 18–23.
- Anton E, Blanco, Egozcue J, Vidal F, 2004, Sperm FISH Studies in Seven Male Carriers of Robertsonian Translocation t(13;14)(q10;q10), *Human Reproduction*, 19(6), 1345–1351.
- Arnold A P, Reue K, Eghbali M, Vilain E, Chen X, Ghahramani N, vd., 2016, The Importance of Having Two X Chromosomes, *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 371, 20150113.
- Başaran N, 1996, *Tıbbi Genetik Ders Kitabı*, 6. Basım, Bilim Teknik Yayınevi, 51, 166–167, Eskişehir.
- Bayer S R, Alper M M, Penzias A S, 2006, *The Boston IVF Hand Book of Infertility*, Third Edition, Informa Health Care, 11–12, New York.
- Bi W, Cheung S W, Breman A M, Bacino C A, 2016, 4p16.3 Micro Deletion Sand Microduplications Detected by Chromosomal Microarray Analysis: New Insights into Mechanisms and Critical Regions. *The American Journal of Medical Genetics-Part A*, 170(10), 2540–2550.
- Butler M G, Rafi S K, McGuire A, Manzardo A M, 2016, Currently Recognized Clinically Relevant and Known Genes for Human Reproduction and Related Infertility with Representation on High-resolution Chromosome Ideograms, *Gene*, 575(1), 149–159.
- Cahill DJ, Wardle PG, 2002, Management of Infertility, *British Medical Journal*, 325(7354), 28–32.
- Chalmel F, Lardenois A, Evrard B, Mathieu R, Feig C, Demougin P, Gattiker A,

- Schulze W, Jégou B, Kirchhoff C, Primig M, 2012, Global Human Tissue Profiling and Protein Network Analysis Reveals Distinct Levels of Transcriptional Germline-Specificity and Identifies Target Genes for Male Infertility, *Human Reproduction*, 27(11), 3233–3248.
- Chance P F, Pleasure D, 1993, Charcot-Marie-Tooth Syndrome, *The Journal of the American Medical Association Neurology*, 50(11), 1180–1184.
- Cheng R, Ma Y, Nie Y, Qiao X, Yang Z, Zheng R, vd., 2017, Chromosomal Polymorphisms are Associated with Female Infertility and Adverse Reproductive Outcomes after Infertility Treatment: A 4-year Retrospective Study, *Reproductive BioMedicine Online*, 35, 72–80.
- Chowdhury S H, Cozma A I, Chowdhury J H, 2017, *Infertility. Essentials for the Canadian Medical Liscensing Exam: Review and Prepfor MCCQE Part I*. 2nd edition. Wolters Kluwer. Hong Kong.
- Cramer D W, Walker A M, Schiff I, 1979, Statistical Methods in Evaluating the Outcome of Infertility Therapy, *Fertility and Sterility*, 32(1), 80–86.
- Çağlayan A O, Özyazgan I, Demiryılmaz F, DüNDAR M, 2010a, Cytogenetic Results of Patients with Infertility in Middle Anatolia, Turkey: Do Heterochromatin Polymorphisms Affect Fertility?, *Journal of Reproduction & Infertility*. 11(3), 179–181.
- Çağlayan A O, Özyazgan I, Demiryılmaz F, Özgün M T, 2010b, Are heterochromatin Polymorphism Associated with Recurrent Miscarriage?, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 36, 774–776.
- Dana M, Stoian V, 2012, Association of Pericentric Inversion of Chromosome 9 and Infertility in Romanian Population, *Maedica*, 7, 25–29.
- De Mouzon J, Spira A, Schwartz D, 1988, A Prospective Study of the Relation between Smoking and Fertility, *International Journal of Epidemiology*, 17, 378–384.
- Denson V, 2006, Diagnosis and Management of Infertility, *The Journal for Nurse Practitioners*, 2(6), 380–386.
- Di Gennaro G, Mascia A, Grammaldo L, 2004, Focal Cortical Dysplasia and Pericentric Inversion of Chromosome 9: A Case Report, *Journal of Neurological Sciences*, 21, 143–146.

- Dong Y, Jiang Y.-T, Du R.-C, Zhang H.-G, Li L.-L, Liu R.-Z, 2013, Impact of Chromosomal Heteromorphisms on Reproductive Failure and Analysis of 38 Heteromorphic Pedigrees in Northeast China, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 30, 275–281.
- Drollette C M, Badawy S Z, 1992, Pathophysiology of Pelvic Adhesions, *Modern Trends in Preventing Infertility*, *The Journal of Reproductive Medicine*, 37(2), 107–121.
- Düzcan F, Atmaca M, Çetin G O, Bağcı H, 2003, Cytogenetic Studies in Patients with Reproductive Failure, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 82, 53–56.
- Eiben B, Leipoldt M, Rammelsberg O, Krause W, Engel W, 1987, High Incidence of Minor Chromosomal Variants in Teratozoospermic Males, *Andrologia*, 19(6), 684–687.
- Eichenlaub-Ritter U, Staubach N, Trapphoff T, 2010, Chromosomal and Cytoplasmic Context Determines Predisposition to Maternal Age-Related Aneuploidy: Brief Overview and Update on MCAK in Mammalian Oocytes, *Biochemical Society Transactions*, 38(6), 1681–1686.
- Evans H, Gosden J, Mitchell A, Buckland R, 1974, Location of Human Satellite DNAs on the Y Chromosome, *Nature* 251, 346–347.
- Faddy M J, Gosden R G, Gougeon A, 1992, Accelerated Disappearance of Ovarian Follicles in Mid-Life: Implications for Forecasting Menopause, *Human Reproduction*, 7, 1342–1346.
- Ferlin A, Arredi B, Foresta C, 2006, Genetic Causes of Male Infertility, *Reproductive Toxicology*, 22(2), 133–141.
- Ferlin A, Raicu F, Gatta V, Zuccarello D, Palka G, Foresta C, 2007, Male Infertility: Role of Genetic Background, *Reproductive BioMedicine Online*, 14, 734–745.
- Fryns J, Kleczkowska A, Londers L, van den Berqhe H, 1985, Unusual Chromosome 9 Polymorphism and Reproductive Failure, *Annales de Génétique*, 28(1), 49–51.
- Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, Menegazzo M, Barzon L, Foresta C, 2013, Sperm Viral Infection and Male Infertility: Focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV, *Journal of Reproductive Immunology*, 100(1), 20–29.
- Glezer A, Bronstein M D, 2018, Hyperprolactinemia, In: Feingold K R, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder W W, Dhatariya K, Dungan K, Hershman J M,

- Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs C S, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee E A, McLachlan R, Morley J E, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling M A, Stratakis C A, Trencé D L, Wilson D P, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. PMID: 25905218.
- Goemaere S, Van Pottelbergh I, Zmierczak H, Toye K, Daems M, Demuynck R, vd., 2001, Inverse Association between Bone Turnover Rate and Bone Mineral Density in Community–Dwelling Men >70 Years of Age: No Major Role of Sex Steroid Status, *Bone*, 29(3), 286–291.
- Golumb J, Vardinon N, Hommonai Z T, 1986, Demonstration of Antispermatozoal Antibodies in Varicocele-related Infertility with An Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), *Fertility and Sterility*, 45(3), 397–402.
- Groth K A, Skakkebaek A, Host C, Gravholt C H, Bojesen A, 2013, Clinical Review: Klinefelter syndrome—A Clinical Update, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98, 20–30.
- Guigon C J, Magre S, 2006, Contribution of Germ Cells to the Differentiation and Maturation of the Ovary: Insights from Models of Germ Cell Depletion, *Biology of Reproduction*, 74, 450–458.
- Hamada A, Esteves S C, Nizza M, Agarwal A, 2012, Unexplained Male Infertility: Diagnosis and Management, *International Brazilian Journal of Urology*, 38(5), 576-594.
- Hassold T, Hunt P, 2001, To Err (Meiotically) is Human: The Genesis of Human Aneuploidy, *Nature Reviews Genetics*, 2(4), 280–291.
- Heard E, Turner J, 2011, Function of the Sex Chromosomes in Mammalian Fertility, *Cold Spring Harb Perspect Biology*, 3(10):a002675.
- Hong Y, Zhou Y W, Tao J, Wang S X, Zhao X M, 2011, Do Polymorphic Variants of Chromosomes Affect The Outcome of *in vitro* Fertilization and Embryo Transfer Treatment?, *Human Reproduction*, 26(4), 933–940.
- Hook E B, Cross P K, Schreinemachers D M, 1983, Chromosomal Abnormality Rates at Amniocentesis and in Live-Borninfants, *The Journal of the American Medical Association*, 249, 2034–2038.

- Hunt PA, Hassold TJ, 2008, Human Female Meiosis: What Makes a Good Egg Go Bad?, *Trends Genetics*, 24(2), 86–93.
- Huret J-L, Léonard C, Savage J R K, 2000, Chromosomes, Chromosome Anomalies, *Atlas Genetics Cytogenetics Oncology Haematology*, 4(3), 159–173.
- Ichimiya Y, Wada Y, Kunishima S, Tsukamoto K, Kosaki R, Sago H, vd., 2018, 11q23 Deletion Syndrome (Jacobsen Syndrome) with Severe Bleeding: A Case Report, *Journal of Medical Case Reports*, 12(1), 3.
- Jangir R N, Jain G C, 2014, Diabetes Mellitus Induced Impairment of Male Reproductive Functions: A Review, *Current Diabetes Reports*, 10(3), 147–157.
- Jones K T, Lane S I, 2012, Chromosomal, Metabolic, Environmental, and Hormonal Origins of Aneuploidy in Mammalian Oocytes, *Experimental Cell Research*, 318(12), 1394–1399.
- Joshi P, Munot M, Kulkarni P, Joshi M, 2012, Efficient Karyotyping of Metaphase Chromosomes using Incremental Learning, *IET Science, Measurement and Technology*, 7(5), 287–295.
- Karaca Y, Pariltay E, Mardan L, Karaca E, Durmaz A, Durmaz, B, vd., 2019, Co-occurrences of Polymorphic Heterochromatin Regions of Chromosomes and Effect on Reproductive Failure, *Reproductive Biology*, 20, 42–47.
- Karaoğuz Y M, 2007, İnsandaki Genetik Hastalıklar, *Türk Eczacılar Birliği Yayını/Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi*, 19–20, 5–15.
- Koçyiğit OT, 2012, İnfertilite ve Sosyo-kültürel Etkileri, *İnsan Bilim Dergisi*, 1(1), 27–38.
- Kowalczyk M, Srebniak M, Tomaszewska A, 2007, Chromosome Abnormalities without Phenotypic Consequences, *Theoretical and Applied Genetics*, 48, 157–166.
- Krausz C, Escamilla A R, Chianese C, 2015, Genetics of Male Infertility: From Research to Clinic, *Reproduction*, 150(5), R159–174.
- Lakhal B, Braham R, Berguigua R, Bouali N, Zaouali M, Chaieb M, vd., 2010, Cytogenetic Analyses of Premature Ovarian Failure Using Karyotyping and Interphase Fluorescence in situ Hybridization (FISH) in a Group of 1000 Patients, 78(2), 181–185.
- Lee S R, Lee T H, Song S H, Kim D S, Choi K H, Lee J H, vd., 2021, Update on

Genetic Screening and Treatment for Infertile Men with Genetic Disorders in the Era of Assisted Reproductive Technology, *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, 48(4), 283–294.

Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart L E, 2015, *Mycoplasma genitalium* Infection and Female Reproductive Tract Disease: A Meta-Analysis, *Clinical Infectious Diseases*, 61 (3), 418–426.

Livshits A, Seidman D S, 2009, Fertility Issues in Women with Diabetes, *Womens Health (Lond)*, 5(6), 701–707.

Ljubin-Sternak S, Meštrović T, 2014, *Chlamydia trachomatis* and Genital Mycoplasmas: Pathogens with an Impact on Human Reproductive Health, *Journal of Pathogens*, 15 p, ID: 183167.

Lowe X, Eskenazi B, Nelson D O, Kidd S, Alme A, Wyrobek A J, 2001, Frequency of XY Sperm Increases with Age in Fathers of Boys with Klinefelter's Syndrome, *American Journal of Human Genetics*, 69(5), 1046–1054.

Luetjens C M, Rolf C, Gassner P, Werny J E, Nieschlag E, 2002, Sperm aneuploidy Rates in Younger and Older Men, *Human Reproduction*, 17(7), 1826–1832.

Madon P F, Athalye A S, Parikh F R, 2005, Polymorphic Variants on Chromosomes Probably Play a Significant Role in Infertility, *Reproductive Biomedicine Online*, 1(6), 726–732.

Malbora B, Meral C, Malbora N, Sunnetci D, Cine N, Savli H, 2012, A Case of del(13)(q14.2)(q31.3) Associated with Hypothyroidism, Hypertriglyceridemia, Hypercholesterolemia and Total Ophthalmoplegia, *Gene*, 498(2), 296–299.

Mansourian A R, 2013, Female Reproduction Physiology Adversely Manipulated by Thyroid Disorders: A Review of Literature, *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 16(3), 112–120.

Martin J, Asan Yi Y, Alberola T, Rodríguez-Iglesias B, Jiménez-Almazán J, Li Q, vd. 2015, Comprehensive Carrier Genetic Test Using Next-Generation Deoxyribonucleic Acid Sequencing in Infertile Couples Wishing to Conceive Through Assisted Reproductive Technology, *Fertility and Sterility*, 104(5), 1286–1293.

Mathews T J, Hamilton B E, 2009, Delayed Childbearing: More Women are Having

- Their First Child Later in Life, National Center for Health Statistics Data Brief, Jan, 232, 1–8.
- Matzuk M M, Lamb D J, 2008, The Biology of Infertility: Research Advances and Clinical Challenges, *Nature Medicine*, 14(11), 1197–213.
- Mazur D J, Lipshultz L I, 2018, Infertility in the Aging Male, *Current Urology Reports*, 19(7), 54.
- Mierla, D, Stoian, V, 2012, Chromosomal Polymorphisms Involved in Reproductive Failure in the Romanian Population, *Balkan Journal of Medical Genetics*, 15(2), 23–28.
- Minocherhomji, S, Athalye A S, Madon P F, Kulkarni D., Uttamchandani S A, Parikh F R, 2009, A Case-control Study Identifying Chromosomal Polymorphic Variations as Forms of Epigenetic Alterations Associated with the Infertility Phenotype, *Fertility and Sterility*, 92(1), 88–95.
- Morales R, Lledó B, Ortiz JA, Ten J, Llácer J, Bernabeu R, 2016, Chromosomal Polymorphic Variants Increase Aneuploidies in Male Gametes and Embryos, *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 62(5), 317–324.
- Mozdarani H, Meybodi A M, Karimi H, 2007, Impact of Pericentric Inversion of Chromosome 9 [inv (9) (p11q12)] on Infertility, *Indian Journal of Human Genetics*, 13, 26–29.
- Muthuvel A, Ravindran M, Chander A, Subbian C, 2016, Pericentric Inversion of Chromosome 9 Causing Infertility and Subsequent Successful in vitro Fertilization, *Nigerian Medical Journal*, 57(2), 142–144.
- Munne S, Alikani M, Tomkin G, 1995, Embryo Morphology, Developmental Rates and Maternal Age are Correlated With Chromosome Abnormalities, *Fertility and Sterility*, 64, 382–391.
- Nabil A, Sarra F, 2017, Q-Banding, Reference Module in Life Sciences, 3 p, doi:10.1016/b978-0-12-809633-8.06986-7
- Nakamura Y, Kitamura M, Nishimura K, Koga M, Kondoh N, Takeyama M, vd., 2001, Chromosomal Variants among 1790 Infertile Men, *International Journal of Urology*, 8(2), 49–52.
- Neto F T L, Bach P V, Najari B B, Li P S, Goldstein M, 2016a, Spermatogenesis in Humans and Its Affecting Factors, *Seminars in Cell and Developmental Biology*,

59, 10–26.

- Neto F T, Bach P V, Najari B B, Li P S, Goldstein M, 2016b, Genetics of Male Infertility, *Current Urology Reports*, 17(10), 70.
- O'Connor C, 2008, Chromosomal Abnormalities: Aneuploidies, *Nature Education*, 1(1), 172.
- Ombelet W, Cooke I, Dyer S, Serour G, Devroey P, 2008, Infertility and the Provision of Infertility Medical Services in Developing Countries, *Human Reproduction Update*, 14, 605–621.
- Paththinige CS, Sirisena ND, Kariyawasam UGIU, Saman Kumara LPC, Dissanayake VHW, 2016, Ring Chromosome 4 in a Child With Multiple Congenital Abnormalities: A Case Report and Review of the Literature, *Case Reports in Genetics*, 1–7.
- PCSRAM, 2015, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Diagnostic Evaluation of the Infertile Female: A Committee Opinion, *Fertility and Sterility*, 103(6):e44–50.
- Penna Videau S, Araujo H, Ballesta F, Ballescá J L, Vanrell J A, 2001, Chromosomal Abnormalities and Polymorphisms in Infertile Men. *Archives of Andrology*, 46(3), 205–210.
- Petraglia F, Serour G I, Chapron C, 2013, The changing Prevalence of Infertility, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 123(2), 4–8.
- Purandare H, Fernandes N V, Deshmukh S V, 2011, Heterochromatic Variations and Pregnancy Losses in Humans, *International Journal of Human Genetics*, 11, 167–175.
- Rao K, 2014, *Textbook of in vitro Fertilization*, JP Medikal Ltd., ISBN 9789350907368.
- Raque-Bogdan TL, Hoffman MA, 2015, The Relationship Among Infertility, Self-Compassion, and Well-Being for Women With Primary or Secondary Infertility, *Psychology of Women Quarterly*, 39(4), 484–496.
- Rawal L, Kumar S, Mishra S R, Lal V, Bhattacharya S K, 2020, Clinical Manifestations of Chromosomal Anomalies and Polymorphic Variations in Patients Suffering from Reproductive Failure, *Journal of Human Reproductive Sciences*, 13(3), 209–215.

- Richards J S, Ascoli M, 2018, Endocrine, Paracrine, and Autocrine Signaling Pathways That Regulate Ovulation, *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 29(5), 313–325.
- Rønne M, 1989, Chromosome Preparation and High Resolution Banding Techniques. A review, *Journal of Dairy Science*, 72(5), 1363–1377.
- Rosa R F, D'Ecclesiis W F, Dibbi R P, Rosa R C, Trevisan P, Graziadio C, vd., 2014, 45,X/46,XY Mosaicism: Report on 14 Patients from a Brazilian Hospital. A Retrospective Study, *São Paulo Medical Journal/ Revista Paulista de Medicina*, 132(6), 332–338.
- Salomon-Nguyen F, Della-Valle V, Mauchauffe M, Busson-Le Coniat M, Ghysdael J, Berger R, Bernard O A, 2000, The t(1;12)(q21;p13) Translocation of Human Acute Myeloblastic Leukemia Results in a TEL-ARNT Fusion, *Proceedings of the National Academy of Sciences (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)*, 6, 97(12), 6757, 6762.
- Sarı, R. & Erciyes, J. C. (2021). INFERTİL ÇİFTLERDE PSİKOLOJİK; SOSYAL VE CİNSEL PROBLEMLER . *İstanbul Kent Üniversitesi İnsan ve Toplum Bilimleri Dergisi* , 2 (2) , 79-94
- Schreck R R, Distèche C M, 2001, Chromosome Banding Techniques, *Current Protocols in Human Genetics*, Chapter 4, Unit 4.2, doi: 10.1002/0471142905.hg0402s00.
- Schultz N, Hamra F K, Garbers D L, 2003, A Multitude of Genes Expressed Solely in Meiotic or Postmeiotic Spermatogenic Cells Offers a Myriad of Contraceptive Targets, *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 100, 12201–12206.
- Semple C A, Devon R S, Le Hellard S, Porteous D J, 2001, Identification of Genes from A Schizophrenia-linked Translocation Break Point Region, *Genomics*, 73(1), 123–126.
- Seymour F I, Duffy C, Koerner A, 1935, A Case Of Authenticated Fertility in A Man, AGED 94, *The Journal of The American Medical Association*, 105(18), 1423–1424.
- Sharpe R M, 2000, Lifestyle and Environmental Contribution to Male Infertility, *British Medical Bulletin*, 56, 630–642.

- Šípek Jr A, Mihalová R, Panczak A, Hrcková L, Janashia M, Kaspríková N, vd., 2014, Heterochromatin Variants in Human Karyotypes: A Possible Association with Reproductive Failure, *Reproductive BioMedicine Online*, 29, 245–250.
- Smith S, Pfeifer S M, Collins J A, 2003, Diagnosis and Management of Female Infertility, *JAMA*, 290(13), 1767–1770.
- Sotoudeh A, Rostami P, Nakhaeimoghadam M, Mohsenipour R, Rezaei N, 2017, Pericentric Inversion of Chromosome 9 in an Infant With Ambiguous Genitalia, *Acta Medica Iranica*, 55(10), 655–657.
- Speicher M R, Carter N P, 2005, The New Cytogenetics: Blurring the Boundaries with Molecular Biology, *Nature Reviews Genetics*, 6(10), 782–792.
- Speroff L, Glass R H, Kase N G, 1999, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6th ed., Lippincott Williams & Amp, Wilkins, 425.
- Stahl P J, Masson P, Mielnik A, Marean M B, Schlegel P N, Paduch D A, 2010, A Decade of Experience Emphasizes That Testing for Y Microdeletions is Essential in American Men with Azoospermia and Severe Oligozoospermia, *Fertility and Sterility*, 94, 1753–1756.
- Stahl P J, Schlegel P N, 2012, Genetic Evaluation of the Azoospermic or Severely Oligozoospermic Male, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 24, 221–228.
- Şahin F I, Yilmaz Z, Yüreğir O O, Bulakbasi T, Özer O, Zeyneloğlu H B, 2008, Chromosome Heteromorphisms: An Impact on Infertility, *Journal of Assisted Reproduction and Genetic*, 25(5), 191–195.
- Teskereci G, Öncel S, 2013, The effect of the Lifestyle on Quality of Life of Couples Receiving Infertility Treatment, *Journal of Sex and Marital Therapy*, 39(6), 476–492.
- Ponnuraj K T, 2011, Cytogenetic Techniques in Diagnosing Genetic Disorders, p. 45–64, doi:10.5772/17481.
- Tolstrup J S, Kjaer S K, Munk C, Madsen L B, Ottesen B, Bergholt T, Grønbaek M, 2003, Does Caffeine and Alcohol Intake Before Pregnancy Predict the Occurrence of Spontaneous Abortion?, *Human Reproduction*, (12), 2704-2710.
- Tuke M A, Ruth K S, Wood A R, Beaumont R N, Tyrrell J, Jones S E, vd., 2019, Mosaic Turner Syndrome Shows Reduced Penetrance in An Adult Population

- Study, *Genetics in Medicine*, 1(4), 877–886.
- Van Voorhis B J, 2007, *In Vitro Fertilization*, *The New England Journal of Medicine*, 356(4), 379–386.
- Venkateshwari A, Srilekha A, Sunitha T, Pratibha N, Jyothy A, 2010, A Robertsonian Translocation rob (14;15) (q10;q10) in a Patient with Recurrent Abortions: A Case Report, *Journal Reproduction & Infertility*, 11(3), 197–200.
- Vermeulen A, 1991, Clinical Review 24: Androgens in The Aging Male, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 73(2), 221–224.
- Wang X, Zheng B, Li S, Mulvihill J J, Wood M C, Liu H, 2009, Automated Classification of Metaphase Chromosomes: Optimization of An Adaptive Computerized Scheme, *Journal of Biomedical Informatics*, 42(1), 22–31.
- Wartosch L, Schindler K, Schuh M, Gruhn, J R, Hoffmann E R, McCoy R C, Xing J, 2021, Origins and Mechanisms Leading to Aneuploidy in Human Eggs, *Prenatal Diagnosis*, 41(5), 620–630.
- WHO, 2010, *Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*, 5th edition. WHO press.
- Wilcox A J, Weinberg C R, Baird D D, 1995, Timing of Sexual Intercourse in Relation to Ovulation– Effects on the Probability of Conception, Survival of the Pregnancy, and Sex of the Baby, *The New England Journal of Medicine and Surgery* 23, 1517–1521.
- Wilson A, Watt K, Ma S, 2017, The Incidence of Long Heterochromatic Polymorphism Variants in Infants Conceived Through Assisted Reproductive Technologies, *Reproductive BioMedicine Online*, 35(2), 219–224.
- Wood M A, Rajkovic A, 2103, Genomic Markers of Ovarian Reserve, *Seminars in Reproductive Medicine*, 31, 399–415.
- Wu C, Wang L, Iqbal F, Jiang X, Bukhari I, Guo T, vd., 2016, Preferential Y-Y Pairing and Synapsis and Abnormal Meiotic Recombination in a 47, XYY Man with Non Obstructive Azoospermia, *Molecular Cytogenetics*, 9, 9.
- Wyandt H E, Wilson G N ve Tonk V S, 2017, *Human Chromosome Variation: Heteromorphism, Polymorphism and Pathogenesis*, Second Edication, Springer, p. 13–14, Boston USA.

- Xu X, Zhang R, Wang W, Liu H, Liu L, Mao B, vd., 2016, The effect of Chromosomal Polymorphisms on the Outcomes of Fresh IVF/ICSI-ET Cycles in a Chinese Population, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 33(11), 1481–1486.
- Yang Y, Jia C W, Ma Y M, Zhou L Y, Wang S Y, 2013, Correlation between HPV Sperm Infection and Male Infertility, *Asian Journal of Andrology*, 15(4), 529–532.
- Yatsenko S A, Rajkovic A, 2019, Genetics of Human Female Infertility, *Biology of Reproduction*, 101(3), 549–566.
- Yatsenko S A, Wood-Trageser M, Chu T, Jiang H, Rajkovic A A, 2019, High-resolution X Chromosome Copy-number Variation Map in Fertile Females and Women with Primary Ovarian Insufficiency, *Genetics in Medicine*, 21(10), 2275–2284.
- Zamani G A, 2007, Genetik Tanı Yöntemleri, Türk Toraks Derneği 10. Yıllık Kongresi, Kemer/Antalya, 143-161.
- Zegers-Hochschild F, Adamson G D, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, vd., 2017, The International Glossary on Infertility and Fertility Care, *Fertility and Sterility*, 108(3), 393–406.
- Zenzes M T, 2000, Smoking and Reproduction: Gene Damage to Human Gametes and Embryos, *Human Reproduction Update*, 6(2), 122–131.

İnternet Kaynakları

- 1) <http://www.resolve.org/about/fast-facts-about-fertility.html/>, 17.01.2022
- 2) <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/basics/chromosome/>, 17.01.2022
- 3) <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10591/chromosome-1q211-duplication-syndrome/>, 17.01.2022
- 4) <https://en.wikipedia.org/wiki/File:Gene-duplication.png/>, 17.01.2022
- 5) https://www.jhrsonline.org/viewimage.asp?img=JHumReprodSci_2018_11_4_337_248937_f3.jpg/, 17.01.2022

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Yakup Melik ŞENER
Doğum Yeri ve Tarihi : Selçuklu / 1995
Yabancı Dili : İngilizce
İletişim (Telefon/e-posta) : +905545976062 / meliksener@gmail.com

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)


Lise : Konya Selçuklu Lisesi, (2009-2013)
Lisans : Necmettin Erbakan Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü (2013-2018)
Yüksek Lisans : Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü (2013-2018)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl : Genetikon Genetik Hastalıklar ve Genetik Tanı Merkezi / Stajyer

EKLER

EK 1. Etik Kurul Belgesi

Harika Harika
Tebrik ediyorum.

**T.C.**
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Birimi : Tıbbi Etik Kurul Başkanlığı **06.08.2019**
Kodu : 2011-KAEK-2
Sayı : 2019/ 270
Konu : Tıbbi Etik Kurul Kararı


Sayın ; Prof.Dr.Mustafa YILDIZ

İlgi: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02.08.2019 tarih ve 2019/264 sayılı kararı.

Sorumluluğunuzda yürütülecek olan "İnfertilite Tanısı Alan Çiftlerde Polimorfik Varyant Kabul Edilen Kromozom Değişikliklerinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışmanıza ilişkin alınan ilgi sayılı Etik Kurul Kararı ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr. Dağıstan Tolga ARIÖZ
Etik Kurul Başkanı



EK:
1-İlgi sayılı karar (1 sayfa)

Ali Çetinkaya kampüsü, Afyon – İzmir Yolu 8.Km 03200 / AFYONKARAHİSAR
Ayrıntılı bilgi için irtibat: Ayşe SÜRÜÇ
Telefon: 0. 272.2463301– 2463304 Faks: 0. 272.2462707
e-posta: klinikasistirmalar@aku.edu.tr

EK 1. (Devam) Etik Kurul Belgesi

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	02.08.2019	Toplantı Numarası	2019/9	Toplantı Saati	09:00	Etik Kurul Kodu	2011-KAEK-2
-----------------	------------	-------------------	--------	----------------	-------	-----------------	-------------

264- Prof.Dr.Mustafa YILDIZ'ın sorumluluğunda yürütülecek olan "İnfertilite Tanısı Alan Çiftlerde Polimorfik Varyant Kabul Edilen Kromozom Değişikliklerinin Değerlendirilmesi" konulu Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar için başvuru dosyası incelendi. Araştırma protokolüne uyularak, Sağlık Bakanlığının 13.04.2013 tarih 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmeliği ve yayımlanan kılavuzlarında belirtilen hususlar dikkate alınarak, sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere araştırmanın yapılmasında etik sakınca olmadığına toplantıya katılan üyelerin **oy birliği** ile karar verildi.

ASLİGİBİDİR

06.08.2019

Dr.Öğr.Üyesi Nazan ERENOĞLU SON

Başkan Yardımcısı