

# ERKEK İNFERTİLİTESİNDE GENETİK YAKLAŞIM

Feride İffet ŞAHİN

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara

## ÖZET

*İnfertilite olgularının yaklaşık yarısında neden, genellikle genetik kaynaklı erkek infertilitesidir. Üreme endokrinolojisi ve genetik alanlarının hızla gelişmesi sonucunda infertilite genetiği adı altında yeni bir alanın ortaya çıkması gündeme gelmiştir. İnfertilitenin çeşitli genetik nedenleri vardır. Erkek infertilitesinin nedenleri arasında bulunan kromozom anomalileri, Y mikrodelesyonları ve kistik fibroz mutasyonlarının değerlendirilmesi ve yardımcı üreme tekniklerinin başarısızlığı durumunda kromozom polimorfizmlerinin olası rolü bu derlemenin amacı olarak belirlenmiştir.*

**Anahtar kelimeler:** infertilite, kistik fibroz, kromozom, Y mikrodelesyonu

## SUMMARY

### Genetic aspects of male infertility

*Male infertility originating from genetic reasons is responsible from half of the infertility cases. Improvement in assisted reproduction techniques and genetics has led to the development of a new discipline, genetics of infertility. Infertility has different genetic reasons playing role as etiologic factors. In this review, chromosome abnormalities, Y microdeletions and cystic fibrosis mutations as the underlying reasons of male infertility and the role of chromosome polymorphisms will be discussed.*

**Key words:** chromosome, cystic fibrosis, infertility, Y microdeletion

Genetik danışma eşlerin ve sağlık görevlilerinin genetik riskler konusunda eğitimini içeren bir meslek dalıdır. Hastayı yardımcı üreme tekniklerine yönlendirirken genetik bilgi ve infertilitenin psikososyal etkilerine de dikkat edilmelidir. Genetik danışmanlar tıbbi genetik ve danışmada özelleşmiş hekimlerdir. Genetik bozukluklar veya risklerde, ilgili ailelere bilgi, destek ve önerilerde bulunurlar. Genetik danışma verilen çeşitli hasta grupları arasında yardımcı üreme yöntemleri uygulanacak eşler bilinen en yüksek genetik risklere sahip olduklarından özellikle genetik danışma almaya gereksinimleri vardır. Burada aktarılan bilgi, genetik riskleri eşlerin bilgisine sunmak ve genetik danışmanın hasta ve yardımcı üreme yöntemlerini uygulayan ekibe nasıl yardımcı olabileceğini gösterecek biçimde tasarlanmıştır.

İnfertilite, önemli bir sağlık sorunu olarak çiftlerin %15'ini yaşam boyunca etkiler<sup>(1)</sup>. Daha önce idiopatik olarak tanımlanmış olguların büyük kısmında tanı yöntemlerinin gelişmesine bağlı olarak nedenler açığa kavuşmaktadır<sup>(2)</sup>. Genetik anormallikler infertil çiftlerde

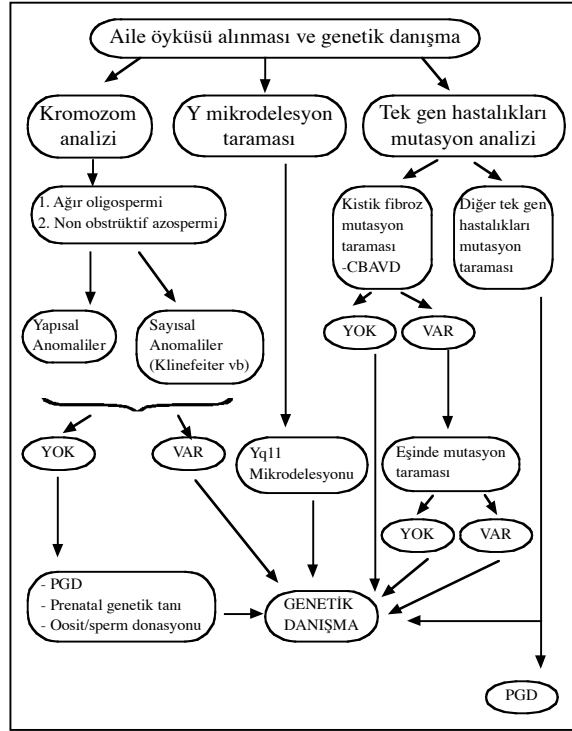
sık olarak gözlenmekte, erkek infertilitesinde %15 olguda çeşitli genetik bozukluklar saptanmaktadır. Konstitüsyonel kromozom anomalileri oligozoospermik erkeklerin %5'inde, azoospermik erkeklerin ise %15'inde gözlenmekte iken Y kromozomunun uzun kolunun mikrodelesyonları ağır oligozoospermide %5-10, non-obstrüktif azoospermide %10-15 olguda bulunmaktadır<sup>(2)</sup>. İnfertil erkeklerin %1-2'sinde gözlenen vaz deferensin konjenital bilateral yokluğu (CBAVD) durumunda ise kistik fibroz transmembran regülatör (CFTR) gen mutasyonları sorumlu tutulmaktadır<sup>(3)</sup>. İnfertilite olgularında genetik danışma bir çift, çocuk sahibi olabilmek için çaba gösteriyor, ancak başarılı olamıyorsa önem kazanır. Bu durumu değerlendirirken iki önemli soru genellikle atlanmakla birlikte mutlaka sorulmalıdır:

- İnfertilite nedeni çocuklara aktarılma olasılığı olan bir genetik hastalık mıdır?
- İnfertilitenin tedavisi çocuklarda malformasyonlar için artmış bir risk ile sonuçlanacak mıdır?<sup>(4,5)</sup>

**Yazışma Adresi:** Doç. Dr. Feride İ. Şahin. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kubilay Sokak No: 36, Maltepe, Ankara  
Tel: 0 312 232 44 00/138, Faks: 0 312 231 91 34  
e-mail: feridesahin@hotmail.com

Alındığı tarihi: 22.6.06, revizyon istem tarihi: 17.6.06, kabul tarihi: 21.7.06

Bu kapsamda, bu derlemede erkek infertilitesinin nedenlerinin gözden geçirilerek gelişen tanı yöntemleri ile tanımlanabilen kromozom anomalileri, Y mikrodelsiyonları ve kistik fibroz (CF) mutasyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmış, yardımcı üreme tekniklerinin başarısızlığı durumunda kromozom polimorfizmlerinin olası rolü tartışılarak erkek infertilitesinde genetik yaklaşıma ilişkin akış şeması Şekil 1’de özetlenmiştir.



Şekil 1: Erkek infertilitesinde genetik yaklaşım

## KROMOZOM ANOMALİLERİ VE ERKEK İNFERTİLİTESİ

Oligozoospermik erkeklerde kromozom anomalisi rastlanma sıklığı normal erkeklerden 10 kat fazla olarak gözlenmiştir<sup>(6)</sup>. Karyotip anomalisi durumunda azospermik olmayan erkekler anöloid, diploid ve rekombinant kromozomları içeren anormal spermler üretirler<sup>(6)</sup>.

Kromozom analizi ile kromozom sayısı ve yapı kusurlarının saptanması periferik kan lökosit kültürleri ile mümkündür. Artmış rastlanma sıklığı nedeniyle ICSI öncesi erkek infertilitesi durumunda mutlaka uygulanmalıdır<sup>(5)</sup>.

### Anöloid Durumlar

Klinefelter Sendromu (47,XXY) ve 47, XYY olgular bu başlık altında incelenebilir. Klinefelter sendromunda; germ hücrelerinin yokluğu ve atrofik hyalinize testis söz konusudur.

Gonadal mozaizm bulunan olgularda (46, XY; 47,XXY) sperm yapısında yer alan değişen derecelerde canlı XY germ hücreleri bulunur.

47,XXY erkeklerde testis biyopsisi ile ICSI için spermatozoon elde edilebilen olgular bildirilmiştir. Normal çocukların doğumu ile sonuçlanan gebelikler de bildirilmiştir. Klinefelter olgularında elde edilen gebeliklerde preimplantasyon genetik tanı yapılması önerilir. 47,XYY erkekler fertildir ve normal 46,XY erkek ve 46,XX kız çocukları olur. Ancak, bunlarda YY germ hücrelerinin mayoz sırasında anormal mayotik eşleşmesi sonucu spermatogenez aresti ve sperm yapımında şiddetli bozulma izlenebilir.

### X-Otozom ve Y-Otozom Translokasyonları

Resiprokal X-otozom translokasyonları X üzerindeki kırılma noktasının yerine bağlı olmaksızın erkek infertilitesine neden olabilir. Spermatogenetik arrest sonucu azospermi gelişir.

Resiprokal Y-otozom translokasyonları; mayozda anormal cinsiyet kromozom eşleşmesine bağlı spermatogenez anormalliklerine, “sex determining region Y” (SRY) geni defektine bağlı anormal testis determinasyonuna ve AZF genlerinin hatalı transkripsiyonuna yol açabilir.

### Resiprokal Otozomal Translokasyonlar

Transloke kromozom segmentlerinde homolog eşleşme başarısız olduğu için mayoz sırasında X veya Y kromozomları ile eşleşebilecek geniş eşleşmemiş serbest segmentler bulunur. X ile eşleşen otozomal segmentler spermatogenezde normal X inaktivasyonunu engeller ve erkek germ hücrelerinde letal doz etkisine yol açar. Azospermik ve oligospermik olgularda otozomal translokasyonlar (%0,9 ve %0,6) normale göre (%0,1) artmıştır.

### Robertson Tipi Translokasyonlar

Şiddetli oligospermik ve azospermik olgularda Robertson tipi translokasyon taşıyıcılığı (%1,6 ve %0,09) fenotipik olarak normal yenidoğanlara (%0,8) göre artmış bulunmuştur. İnfertil erkeklerde en sık Robertson tipi translokasyon t(13q;14q)’dur<sup>(7)</sup>.

### Genetik Danışma

İnfertil erkeklerde çeşitli kromozom anomalilerinin riski daha fazla olduğundan periferik kandan kromozom analizi rutin olarak yapılmalıdır. Kromozom anomalisine yönelik genetik danışma verilmeli ve doğacak bebekler açısından riskler bildirilmelidir.

İnfertil erkek kromozom anomalisi taşıyıcısı ise aileye genetik danışma verilmelidir. Danışma yönlendirici olmamalı ve aile oturumunun sonunda ICSI-IVF

yaptırmak isteyip istemediğine karar verebilecek kadar bilgi edinmelidir<sup>(7)</sup>.

Genetik danışma aşağıdaki konulara dayandırılmalıdır:

- Erkek dengeli otozomal anomali taşıyıcısı ise çift gebelik başarı oranının düşebileceğini ve düşük için artmış bir riskin bulunacağını öğrenmelidir. Fetusun multipl konjenital anomali, mental retardasyon ve kısa yaşam süresi ile sonuçlanacak kromozom anomalisinden etkilenmiş olabileceğini veya fetusun normal veya babası ile aynı kromozom yapısına sahip olabileceği olasılığını aile bilmelidir.
- Erkek sadece cinsiyet kromozomlarını ilgilendiren yapısal anomali taşıyıcısı ise, infertiliteyi ve diğer bozukluk veya malformasyonları aktarma riski fazladır.
- Erkek cinsiyet kromozom anöploidisi varsa, eşler ICSI başarı oranının değişken olabileceği ve düşük riskinin ve anöploidiyi çocuklara aktarma riskinin olabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.
- ICSI gebeliğinde prenatal tanı mutlaka önerilmelidir.
- Aile preimplantasyon tanı amaçlı FISH ile embryo taraması yapılması için şansları olduğunu bilmelidir.
- Son olarak aileye ICSI için donör ile inseminasyon şansı da tanınmalıdır.

Erkek infertilitesi nedeniyle ICSI uygulanan bireylerin çocuklarında cinsiyet kromozom anöploidisi insidansı hafifçe artmış (%1) olarak bulunmuştur. Normal populasyonda %0.14-0.19'lük insidans söz konusudur. %1'lik bu risk, ikinci trimester amniyosentezde kabul edilen genel %0.5'lik riske oranla daha yüksektir. Erkek infertilitesi nedeniyle ICSI uygulanarak gebe kalan çiftlere prenatal tanı önermek mantıklıdır. Diğer kromozom anomalileri veya ailevi parental faktörler bulunmuyorsa ICSI konjenital malformasyonlar açısından ek risk getirmez<sup>(7)</sup>.

## Y KROMOZOM MİKRODELESYONLARI

Y kromozomu 50-60 milyon baz çifti içermektedir. Kromozomun her iki ucunda mayozda krosing over'ın gerçekleştiği psödootozomal bölgeler bulunur. Bu iki bölgenin arasında ise ökromatin ve heterokromatin bölgeler vardır. Bu bölgelerde rekombinasyon gerçekleşmez<sup>(8)</sup>. Azoospermia faktör (AZF) geni Y kromozomunun uzun kolunda, Yq11'de yerleşmiş sperm üretiminden sorumlu genidir. Üç spermatogenez lokusunu, AZFa, AZFb ve AZFc içerir. Histopatolojik olarak AZFa defekti sertoli-cell-only sendromuna neden olurken AZFb'nin yokluğu sperm maturasyon arresti, AZFc delesyonu ise çeşitli histopatolojik değişiklikler ile karakterizedir<sup>(8)</sup>.

Y kromozom mikrodelesyonları polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile belirlenir. Azoospermili olgularda sıklığı %2 ile 53 arasında bildirilmiş olmakla birlikte son yıllarda %7 olduğu bildirilmektedir<sup>(8)</sup>. AZFa bölgesi kromozomun sentromere yakın proksimal kısmında iken AZFb ve AZFc distal uçtaadır. AZFc bölgesindeki genlerin STS markerları tam olarak haritalamada polimorfik özellikler nedeniyle başarılı olamadığından mikrodelesyonların bölgeleri ile ilgili raporlar arasında uyumsuzluk sürmektedir<sup>(8)</sup>. Klinefelter sendromundan sonra Y mikrodelesyonları erkek infertilitesinin en sık nedenidir<sup>(9)</sup>. AZFc delesyonları Y mikrodelesyonu saptanan olguların %79'unda gözlenmekte, bunu %9 ile AZFb, %6 ile AZFb c, %3 ile AZFa ve yine %3 ile AZFabc (XX erkek) izlemektedir<sup>(9)</sup>. Y mikrodelesyonu tanısında uygulanan tanı protokolleri farklılık göstermekte ve yanlış tanı olasılığı bulunmaktadır. Standardizasyonu sağlamak amacı ile Avrupa Androloji Akademisi (EAA) ve Avrupa Moleküler Genetik Kalite ağı (EMQN) 2004 yılında tanıda kullanılması gereken temel STS primerlerini önerdikleri rehberi yayınladılar. Rehberde göre AZF'nin her bölgesi için en az iki STS lokusunun taranması gerekmektedir. Ek olarak SRY geninin testis determine edici faktör için kontrol olarak kullanılması önerilmektedir. Özetle SRY, ZFY, SY86, SY127, SY254, SY84, SY134, SY255 multipleks PCR ile tanıda kullanılması uygun bölgeler olarak belirtilmekte ve raporlama standartları getirilmektedir<sup>(9)</sup>.

Y mikrodelesyonu saptanması durumunda genetik danışma sırasında delesyonların çoğunun de novo olduğu vurgulanmalıdır<sup>(10)</sup>. Aynı zamanda AZFc delesyonları saptanan erkeklerde Y kromozomunun kaybı sonucunda babanın gonadlarında 45,X/46,XY mozaizmi bulunabileceği ve ICSI ile X açısından monozomik embryo oluşabileceği veya embryonun erken dönemlerinde erkek embryoya aktarılan stabil olmayan Y kromozomu nedeniyle 45,X/46,XY mozaizmi bulunan şüpheli eksternal genitalya veya mikst gonadal disgenezili erkek çocuk olabileceği konusunda aileye bilgi aktarılmalıdır<sup>(10)</sup>. ICSI gebeliklerinde 45,X/46,XY gonadal mozaizmi ve Turner Sendromu için risk artışı bildirilmiş ve eksik X kromozomunun paternal olduğu tanımlanmıştır<sup>(11)</sup>.

## KİSTİK FİBROZİS (CF)

CF, beyaz Avrupalılarda gözlenen en sık otozomal resesif hastalık olup rastlanma sıklığı 2500'de 1'dir (12). CFTR geni 7q31.2 kromozom lokusunda bulunan 230 kb uzunluğunda ve 27 eksondan oluşan bir genidir (13,14). Gen ürünü klor kanalı olarak işlev yapan

glikozillenmiş transmembran proteindir ve ekzokrin dokuların (akciger, pankreas, ter bezleri, vaz deferens) epitel hücrelerinde ifadelenen bir proteindir<sup>(14)</sup>.

CF olgularında 1000'den fazla mutasyon ve 200 polimorfizm belirlenmiş olmakla birlikte tek amnioasit delesyonunu içeren (DF508) mutasyonu en sık mutasyondur<sup>(12)</sup>.

Vaz deferensin konjenital bilateral yokluğu (CBAVD) obstrüktif azosperminin sık nedenidir ve erkek infertilitesinde olguların %1-2'sinden sorumludur<sup>(15)</sup>. Dayangaç ve ark.nın 51 CBAVD olgusunda yaptığı çalışmada IVS8-5T aleli %19.6 oranla en sık mutasyon olarak gözlenmiş ikinci sıklıkta %14.7 ile D1152H mutasyonu belirlenmiş, her iki mutasyonun çalışma kapsamına alınan olguların alellerinin 1/3'ünde gözleendiği belirlenmiştir<sup>(15)</sup>.

CF mutasyon taraması sırasında toplumlar arasında etnik kökene bağlı farklılıklar değerlendirilmelidir<sup>(15)</sup>. Rutin tarama panelleri önerilmiş olmakla birlikte, ülkemiz açısından farklılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. CFTR mutasyon testleri idiyopatik infertilite düşünülen erkek olgularda yardımcı üreme yöntemlerine başvurulmadan önce uygulanmalıdır<sup>(3)</sup>. Herhangi bir olguda mutasyon belirlenmesi durumunda mutlaka eşine de mutasyon taraması yapılmalıdır. Eşlerin her ikisinde de taşıyıcılık durumunda çocuklar açısından riskler aileye bildirilmeli, gerekli önlemler alınmalı, preimplantasyon genetik tanı şansı değerlendirilmelidir<sup>(3)</sup>.

## YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ BAŞARISIZLIĞI VE GENETİK

Kromozomlardaki polimorfizmler ile ilgili olarak geçmiş yıllardaki bilgiler araştırma yöntemlerinin detaylanması ile giderek değişmekte ve bazı özellikler açıklığa kavuşmaktadır. Bugünkü bilgilerimize göre heterokromatin bölge büyüklük polimorfizmleri içerikleri gereği klinik bulgu vermezler ya da bilinen bir genetik hastalığa yol açmamakla birlikte reproduktif başarısızlık, tekrarlayan spontan düşükler gibi kliniğe yansıyan bazı durumlardan son yıllarda kromozom varyasyonları sorumlu tutulmaktadır<sup>(16)</sup>.

Akrosentrik kromozomların yapısında bulunan satellit bölgesi ve sentromerler heterokromatin büyüklük polimorfizmi göstermektedir. Akrosentrik olmayan 1,9 ve 16. kromozomların uzun kollarının parasentrik bölgelerinde ve Y kromozomunun distal bölgesinde de heterokromatin büyüklük polimorfizmleri bulunmaktadır<sup>(16)</sup>. Bu bölgelerdeki heterokromatin artışı qh+ şeklinde karyotipte gösterilirken akrosentrik kromozomların kısa kolunda bulunan satellit artışları ps+ şeklinde rapor edilmektedir<sup>(17)</sup>.

Akrosentrik kromozomların kısa kolunda 18S ve 28S rRNA ve ribozomal proteinleri kodlayan ve nukleolar organize edici bölgeyi (NOR) oluşturan genler bulunur<sup>(17)</sup>. 9. kromozom en sık morfolojik varyasyon gözlenen kromozomlardandır. inv(9)'un mitoz hataları ve 21 kromozom trizomisi ile birlikte olduğu bildirilmiştir<sup>(16)</sup>. Starke ve ark. 9. kromozomun perisentrik bölgesinde 12 heteromorfik kalıp belirlemişlerdir. Bu bölgede yer alan tekrarlayan dizilerden oluştuğunu bildirmişler, bu dizilerin akrosentrik kromozomların kısa kollarındaki diziler ile homolog olduğunu tanımlamışlardır. Tekrarlayan dizilerin bulunduğu sentromerik bölgede mayoz sırasında oluşan değiş tokuşlar sırasında polimorfizmlerin ortaya çıktığını ileri süren çalışmalar ile ilgili bir mekanizmanın bu şekilde açıklanabileceğini bildirmişlerdir<sup>(18)</sup>.

İnfertil erkek olgularda kromozom varyantlarının insidansında artış bulunduğu, ancak heterokromatin artışının çoğunlukla raporlarda belirtilmeye gerek duyulmayacak kadar önemsiz bulunduğu bildirilmiştir<sup>(19)</sup>. Heterokromatin polimorfizmi bulunan erkek hastalarda sperm FISH ile anöploidi oranlarında artış saptanmış, bu olgularda yardımcı üreme tekniklerinin uygulanması sırasında daha yüksek başarısızlık ve daha düşük gebelik ve implantasyon oranları bulunduğu bildirilmiştir. Heterokromatinin sperm üretiminde hangi mekanizmayı değiştirerek etkili olduğu henüz bilinmemekle birlikte normal varyant olarak değerlendirilen değişikliklerin detaylı olarak araştırmaları ile sperm üretiminde rol oynayan genler ile nasıl etkileşimleri açıklığa kavuşacaktır.

**Sonuç olarak;** Yardımcı üreme teknikleri uygulanması öncesinde, sırasında veya sonrasında genetik tanı testlerine başvurulması iyi klinik uygulamaların bir parçasıdır. Bu testler doğru tanı koyulmasını sağladığı gibi uygun genetik danışmanın verilmesini de mümkün kılacaktır. Uygulanacak testlere karar verilmesi sırasında klinik bulgulara ek olarak aile öyküsünün genetik danışma sırasında değerlendirilmesi hastaların daha fazla yarar görmesini sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Mau-Holzmann UA. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. Cytogenet Genome Res 2005; 111: 317-336.
2. Ferlin A, Garolla A, Foresta C. Chromosome abnormalities in sperm of individuals with constitutional sex chromosomal abnormalities. Cytogenet Genome Res 2005; 111: 310-316.
3. Jarzabek K, Zbucka M, Pepinski W, Szamatowicz J, Domitrz J, Janica J, Wolczynski S, Szamatowicz M. Cystic fibrosis as

- a cause of infertility. *Reproductive Biology* 2004; 4: 119-129.
4. Harper PS, Endocrine and reproductive disorders in *Practical Genetic Counseling* 6th Ed., Arnold Press, London, Chapter 22, 2004, 301-311.
  5. Kim E.D, Bischoff FZ, Lipshultz LI, Lamb DJ. Genetic concerns for the subfertile male in the era of ICSI. *Prenat Diagn* 1998; 18: 1349-1365.
  6. De Palma A, Burrello N, Barone N, D' Agata R, Vicari E, Calogero AE. Patients with abnormal sperm parameters have an increased sex chromosome aneuploidy rate in peripheral leukocytes. *Hum Reprod* 2005; 20: 2153-2156.
  7. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* 1998; 70: 397-411.
  8. Koh E, Choi J, Namiki M. Y chromosome and new concept of azoospermia factor. *Reproduc Med Biol* 2005; 4: 123-127.
  9. Simoni M, Bakker E, Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J And* 2004; 27: 240-249.
  10. Siffroi JP, Bourhis CL, Krausz C, Barbaux S, Quintana-Murci L, Kanafani S, Rouba H, Bujan L, Bourrouillou G, Seifer I, Boucher D, Fellous M, McElreavey K, Dadoune JP. Sex chromosome mosaicism in males carrying Y chromosome long arm deletions. *Hum Reprod* 2000; 15: 2559-2562.
  11. Van Opstal D, Los FJ, Ramlakhan S, Van Hemel JO, Van Den Ouweland AM, Brandenburg H, Pieters MH, Verhoeff A, Vermeer MC, Dhont M, In't Veld PA. Determination of the parent of origin in nine cases of prenatally detected chromosome aberrations found after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997; 12: 682-686.
  12. Mennicke K, Klingenberg RD, Bals-Pratsch M, Diedrich K, Schwinger E. Rational approach to genetic testing of cystic fibrosis (CF) in infertile men. *Andrologia* 2005; 37: 1-9.
  13. Danziger KL, Black LD, Keiles SB, Kammesheidt A, Turek PJ. Improved detection of cystic fibrosis mutations in infertility patients with DNA sequence analysis. *Hum Reprod* 2004; 19: 540-546.
  14. Cuppens H, Cassiman JJ. CFTR mutations and polymorphisms in male infertility. *Int J And* 2004; 27: 251-256.
  15. Dayangaç D, Erdem H, Yılmaz E, Şahin A, Sohn C, Özgüç M, Dörk T. Mutations of the CFTR gene in Turkish patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Hum Reprod* 2004; 19: 1094-1100.
  16. Madon PF, Athalye AS, Parikh FR. Polymorphic variants on chromosomes probably play a significant role in infertility. *Reproductive BioMed Online* 2005; 11: 726-732.
  17. Shaffer L, Tommerup N. *ISCN: An international system for human cytogenetic nomenclature*. Basel: S Karger; 2005.
  18. Starke H, Seidel J, Henn W, Reichardt S, Volleth M, Stumm M, Behrend C, Sanding KR, Kelbova C, Senger G, Albrecht B, Hansmann I, Heller A, Claussen U, Liehr T. Homologous sequences at human chromosome 9 bands p12 and q13-21.1 are involved in different patterns of pericentric rearrangements. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 790-800.
  19. Yakin K, Balaban B, Urman B. Is there possible correlation between chromosomal variants and spermatogenesis? *Int J Urol* 2005; 12: 984-989.