

Erkek infertilitesine genetik yaklaşım

Dr. Hakan Akdere¹, Dr. Mehmet Burgazlı²

¹Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, ²Giessen Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Almanya

Erkek infertilitesi tedavisinde son 10 yılda tıbbi genetiğin de gelişmesiyle çok ilerleme görülmüştür. Genetik bilimi sayesinde idiyopatik dediğimiz %10-20'lik bir grubun patolojisi açıklanmıştır (1). Çiftler arasında sadece erkeğe bağlı infertilite oranı %20 iken, %40-50 oranında çiftlerin her ikisinde de patoloji bulunmaktadır (1).

Erkek infertilitesinde özellikle azospermik ve ileri derecede oligospermik hastalarda hem cinsiyet kromozomlarında hem de otozomal kromozomlarda oluşan genetik patolojiler kesinlikle araştırılmalıdır. Doğal yoldan gebeliğin gerçekleşmediği çiftlerde IVF dışında gelişen intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) gibi yeni teknikler ile sperm faktörüne bağlı patolojilerde önemli doğum oranları elde edilmektedir. Bu yöntemler öncesinde çiftlere genetik testlerin yapılması tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde hekime yol gösterici olacaktır (2).

Bu derlemede erkek infertilitesine yol açan genetik hastalıklar ele alınacaktır.

Erkek infertilitesinde genetik değerlendirmenin önemi nedir?

Erkek infertil hastaların etiyojilerinin araştırılması fetus oluşumu ve oluştuktan sonraki patolojilerin ortaya konması açısından önemlidir. Özellikle fetusta oluşabilecek genetik anomalilerin ve bunlara bağlı metabolik hastalıkların öngörülerek aile ile birlikte gerekli tıbbi kararların alınması açısından önemlidir.

Erkek infertil hastaların hangilerine genetik değerlendirme yapalım?

İnfertil hastaların hepsine rutin genetik test yapmak zaman ve ekonomik kaynak israfı olduğundan önerilmemektedir. Semen sıvısında sperm görülmeyen azospermik hastalar obstrüktif ve nonobstrüktif olmak üzere

iki gruba ayrılırlar. Oligospermik hastalar; Ejakülattaki sperm sayısının 5 milyon/ml'nin altında olması şiddetli oligospermi olarak kabul edilir. Gebeliğin bu grup hastalarda normal yoldan olamayacağı ve yardımcı üreme teknikleri gerektireceği için genetik test yapılması uygun olur.

Genetik açıdan risk taşıyan hasta gruplarını aşağıdaki gibi sıralayabiliriz.

1-Şiddetli oligoastenoteratozoospermi

2-Obstrüktif azospermi

3-Nonobstrüktif azospermi

4-Oligozoospermi ve tekrarlayan implantasyonlarda başarısız olunması.

Erkek infertilitesine sebep olan hangi genetik patolojiler vardır?

Günümüzde erkeklerde infertiliteye sebep olan genetik patolojileri dört başlık altında toplayabiliriz;

1- Kromozom anomalileri.

2- İzole spermatogenez defekti yapabilen Y - kromozom mikrodelyasyonları.

3- Doğumsal duktus agenezisi yapan kistik fibroz gen mutasyonları.

4- Sperm fonksiyonlarını bozan genetik hastalıklar.

1-Kromozom Anomalileri

İnsan genotipi 22 çift otozomal ve 1 çift seks kromozomu X ve Y olmak üzere toplam 46 kromozomlu diploid hücrelerdir. Erkekler X ve Y olmak üzere iki farklı seks kromozomuna sahiptirler. Kromozom anomalileri normal popülasyonda %0.5 iken infertil erkeklerde bu oran %5.8'e yükselmektedir (3). İnfertil erkeklerde seks kromozomu anomalileri otozomal kromozom anomalilerinden daha sık görülür (%4.2'ye karşın %1.5) (4). Bilindiği

gibi kromozom anomalileri sayısal ve yapısal anomaliler olmak üzere ikiye ayrılır. Yapısal kromozom anomalileri delesyon, kromozomun bir kısmının duplikasyonu, inversiyon ya da kromozomun bir parçasının diğer kromozoma translokasyonu şeklinde gerçekleşir. Sayısal kromozomal anomaliler multiple kopyalarını içerenler poliploid, kromozomun ilavesi ya da delesyonu olan hücreler anoploid olarak sınıflandırılır. Sayısal anomaliler infantil erkeklerde normale göre 8 kat daha fazla görülmektedir (5).

İnfertil erkeklerde en sık görülen seks kromozomu anomalisi Klinefelter sendromudur. Normal populasyona oranla infertil erkeklerde 30 kat daha sık gözükmektedir (6). Klinefelterlilerde germ hücre aplazisi olmakla birlikte bazı saf klinefelterli ve mozaik tip periferik karyotipi olanlarda testiküler sperm yapımı olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu durum gonadal mozaikizm ile açıklanmaktadır. Klinefelter sendromlularda embriyoda anöploidi riski arttığı için implantasyon öncesi genetik tanı (PGT) kesinlikle yapılmalıdır. PGT için amniosentez veya koryon villus örnekleme önerilmelidir. Kromozom analizi heparinize periferik kandan 72 saatlik lenfosit kültürlerinden metafaz kromozomların eldesiyle yapılmaktadır. Bu kültürlerdeki lenfosit hücreleri uygun bantlama yöntemleriyle metafaz kromozomları değerlendirilir (7).

2-Y-Kromozomu Mikrodelesyonları

Azoospermik olgularda etiolojinin aydınlatılması, testisteki spermatogenez şansının belirlenmesi ve erkek bebeğe aktarım olasılığının belirlenmesi amacı ile araştırılır. Y kromozomu uzun kolunda (Yq11) delesyonların oluşmasıyla ortaya çıkar ve bu bölge azospermik faktör bölgesi (AZF) olarak tanımlanır. AZF bölgesi spermatogenezle doğrudan bağlantılı bölgelerdir ve bu bölge analizleri klinik olarak azospermi ve şiddetli oligozoospermiyi açıklar. Üç tip AZF tanımlanmıştır. AZFa ve b komplet tip bölgesindeki delesyonlarda sperm bulma olasılığı yoktur, ancak AZFc bölgesine ait delesyonlarda %50 oranında sperm elde etme şansı vardır (8). Komplet AZF bölgesi delesyonlarında ise hastanın sperm elde etme şansı yoktur. İdiyopatik azospermide %15-20, idiyopatik oligozoospermlilerde %7-10 oranında Y kromozomu mikrodelesyonları görülmektedir (8). Bu nedenle nonobstruktif azospermili ya da şiddetli oligozoospermili hastaların hepsine ICSI işleminden önce Y kromozom mikrodeles-

yon testi yapılmalıdır. Y-mikrodelesyonuna sahip erkeklerin tüm erkek çocukları aynı patolojiye sahip olacağından aile bunu bilerek işleme başlayacaktır.

Y kromozomu mikrodelesyonlarını belirlemek için pekçok laboratuvar testi vardır, bunlardan en sık kullanılan STSs testinde Y kromozomunun spesifik işaretlenmiş bölgelerinin çoğaltılması için bir polimeraz zincir reaksiyon (PCR) ölçümü kullanılır. STS genom üzerinde spesifik bir lokus için (Y kromozomu için 300'den fazla vardır) belirteç olarak fonksiyon gören DNA'nın kısa segmentleridir. Farklı laboratuvarlar farklı STS kullanır. Fakat analiz, putative spermatogenezis genlerini kodladığı düşünülen AZF bölgesi ve diğer özel bölgeleri kapsayan STS'leri her zaman içermelidir. Ölçüm pozitif ve negatif kontrollerle sıra ile normal kadın ve erkek DNA'sı ile yapılmalıdır ve Y kromozomu için özellikle de SRY geni için bir pozitif belirteç içermelidir. Y kromozom bölgeleri büyütüldükten sonra DNA fragmanları jel elektroforezi boyunca boyutlarına göre ayrılır. Silinen intervaller jel üzerinde band paterninde bir bantta değişiklik meydana gelmesi ya da bandın yok olmasıyla belirlenir (8).

3-Kistik Fibroz ve Duktus Agenezisi Yapan Gen Mutasyonu

Azospermik erkekler mutlaka ürolog tarafından spermatik kord agenezisi yönünden değerlendirilmelidir. Bu hastalarda yüksek oranda kistik fibrozis taşıyıcılığı saptanmaktadır. Kadının da taşıyıcı olması durumunda tedavi ile oluşan embriyolara kistik fibrozis açısından PGT yapılmalıdır.

Kistik fibrozis otozomal resesif geçişli doğumsal bir rahatsızlıktır. Hastalıkla aynı isimli kistik fibröz transmembran regülatör genindeki mutasyonlara bağlı gelişir (CFTR). Bu mutasyon epididimden itibaren spermatik kord ve seminal veziküllerin oluşumunu engeller. Azoospermiklerin %1.4'ünde spermatik kord agenezisi vardır. Bu hastaların %85'inde kistik fibrozis(CF) gen mutasyonu tanımlanmıştır (9). Yapılan pekçok çalışmada 1000'in üzerinde farklı mutasyon ve pekçok polimorfizm kistik fibrozisli ya da bilateral vaz deferens agenezisi (BVDA) olan hastalar belirlenmiştir. Bu mutasyonların içinde F508, %50 hastada tespit edilir (10). ICSI öncesi hem kadın hem erkek CF mutasyon testleri embriyo sonrası bebeğin riski açısından PGT yapılmalıdır (11).

1989'da CFTR geninin keşfinden beri moleküler genetik laboratuvarlarında, kistik fibrozisli kromozomların popülasyonlarındaki mevcut mutasyonları tanımlamak için hibridizasyon deneyleri ya da restriksiyon enzim analizi gibi moleküler tanı yöntemleri kullanılmaktadır (9).

Şüpheli bir kistik fibrozis vakasında yaygın bulunan mutasyonların kanıtlanamaması durumu, halen potansiyel bir sorun olarak kalmaya devam etmektedir ve bu durum tanıyı dışlamaz. Farklı moleküler-genetik tanı yöntemlerinin kullanımıyla, bu tür vakalarda moleküler tanı duyarlılığının artırılabilirliği bildirilmektedir. İki mutasyon belirlenen kistik fibrozisli hastaların kardeş vakaları hariç, klinisyenlerin bu testleri kesin tanı yöntemi olarak kullanma konusunda fazla cesur olmamaları gerektiği vurgulanmaktadır. Ancak, yenidoğanın klinik olarak anlamlı kistik fibrozis şüphesi taşıması durumunda, sık bulunan kistik fibrozis mutasyonlarını araştırmanın daha uygun olacağı

Kistik fibrozis için iki farklı prenatal yaklaşım önerilmektedir. Bir modelde gebe kadına CFTR geni mutasyonunun araştırılması için test önerilir ve negatif bulunursa gebelikte düşük bir riske sahip olduğu sonucuna varılır. Eğer bir mutasyon tanımlanırsa, kadınların eşleri aynı alleller için test edilir. Eşlerin her ikisinde de mutasyon tanımlandığında, etkilenmiş infant riski 1/4 oranındadır. Alternatif model çift taramasında tanımlanmıştır. Risk birimi çiftlerde eşittir ve mutasyon her iki çiftte tanımlandığında yüksek risk durumundan bahsedilir. Her iki çiftin negatif, bir eşin pozitif, diğersinin negatif bulunduğu durumlar düşük risk grubunu oluşturur.

Şimdiye kadar tanımlanmış, birçoğu kişisel mutasyonlar olan 1000'den fazla CFTR geni mutasyonu vardır (12). Bazı mutasyonlarda daha belirgin olmakla birlikte, mutasyonlardaki dağılım oranları değişik ülke ve bölgelere göre farklılık göstermektedir (Tablo 1) (12).

Tablo 1: CFTR genine ait sık rastlanan mutasyonların bazı ülkelere göre dağılımı

	Türkiye	İngiltere	İspanya	İsrail	Avrupa
F508	%18.8-28.4	%75.32	%43.5	%27	%66.8
1677delTA	%7.3				
G542X		%1.68	%11.4		%2.6
N1303K	%3.7	%0.46			%1.6
G551D		%3.08			%1.5
W1282X		%0.17	%1.0	%36.2-51	%1.0
R334W			%5.0		
R1162X			%3.0		
R347H	%3.0				

belirtilmektedir. Tek mutasyon belirlenmesi kistik fibrozise yönelik bir bulgu olabilmesine rağmen, kesin tanı desteği sağlayamaz. Bu nedenle, daha fazla kanıt sağlanabilmesi için nadir rastlanan mutasyonların da daha ileri analizleri önerilmektedir (4,5).

Kistik fibroziste genetik analizler PCR'yi temel alarak yapıldığı için, olguların büyük bir çoğunluğunda DNA'nın küçük bir miktarı yeterli olmaktadır. Geniş analizler planlanmadıkça, ağız yıkama suyu örneği (veya -bebeklerde- yanak mukoza örneği) yeterli olmaktadır. Ağız yıkama suyu örneği, araştırılacak kişinin kendisi tarafından alınabilir (10 ml %4 sukroz solüsyonu kullanılarak) .

Kistik fibrozisli çocuğun ailesine yukarıdaki prenatal moleküler tanı yöntemleriyle doğrudan mutasyonel DNA analizleri uygulanır. Etkilenmiş çocukta, mutasyonlardan bir ya da fazlası kanıtlanamamışsa ailesel allel geçişinin saptanması amacıyla prenatal tanı önerilir (13).

Türkiye'de, bilinen 15 mutasyona ilave olarak 3172delAC, P1013L ve M1028I'dan oluşan üç yeni mutasyon saptanmıştır (13).

Tüm ülkeler için yaklaşık %70 sıklıkla en yaygın mutasyon olan DF508, CFTR'nin değişmiş glikolizasyonu ve yanlış lokalizasyonu sonucu oluşur. D: delesyon için, F: fenilalanin için kullanılan bir simgedir (9,12). DF508 mutasyonu kistik fibrozis hastalarının %50'sinde homozigottur. DF508 mutasyonu iki bitişik kodonu etkilediği için kodonun okunma çerçevesi değişir. 10. ekzondaki CTT'nin delesyonu nedeniyle yeni füzyon kodonu ATT oluşur. Delesyon sonucu fenilalanini kodlayan kodon kalker yeni füzyon kodonu ATT ile CFTR geninin proteinin ürünü olan izolösin 508 pozisyonunda kodlanır. Bu DF508 mutasyonu olarak adlandırılır. Normal bireylerden 10. ekzonun amplifikasyonu 98 baz çifti (bp)'lik bir fragman üretir. Homozigot etkilenmiş bireylerden

10. ekzonun amplifikasyonu daha küçük ve daha hızlı hareket eden 95 bp fragman üretir. Klasik kistik fibrozis için heterozigot bireylerde DF508 olarak bilinen hem 98 bp hem de 95 bp fragmanlar karakteristik heteroduplex fragmanlardır (14).

Bir örnek üzerinde uygulanan analizin tipi ve kapsamı test edilen kişinin aile öyküsüne bağlıdır. Örneğin, bir ailede kistik fibrozisi doğrulamak için onun iki mutant allelini tanımlamak gereklidir. Oysa ailesel kistik fibrozis öyküsü olmayan kişilere daha az kapsamlı testler uygulanmaktadır. Kistik fibrozisteki genotip-fenotip ilişkisi iyi tanımlanmamış olmasına rağmen, belli klinik durumlarla daha sık birliktelik gösteren mutasyonlar vardır.

Bir kistik fibrozis hastasında yoğun testlerden sonra tanımlanmamış iki mutasyon saptandığında, prenatal tanı amacıyla kistik fibrozis taşıyan kromozomları tanımlama prosedürü olan intragenik belirteçlerin kullanımına başvurmak gerekebilir.

Hem allel spesifik oligonükleotid problemada hem de farklı restriksiyon enzim kesiminde normal ve mutant alleller arasındaki tam sekans farkını bilmek gereklidir. Bu bilgi, incelenen bölgenin seçilmiş amplifikasyonu için PCR primerlerinin tasarımına olanak sağlar.

4- Sperm Fonksiyonlarını Bozan Genetik Hastalıklar

Primer Silier Diskinezi

Sillialı hücrelerde oluşan mutasyonlar ile karşımıza çıkar. Kartagener ve Usher sendromları en iyi bilinen hastalıklardır. Kartagener sendromlu hastalarda kronik sinüzit, bronşektazi, retinitis pigmentosa ve sağırılık görülür. Semen örneklerinde sperm sayısı normal olmakla birlikte hareket yoktur. Fertilizasyon için ICSI yapılmalıdır (15).

Kartagener sendromu otozomal resesif geçişli bir hastalık olmasına rağmen X'e bağlı dominant kalıtım da bildirilmiştir. Genetik defekt dynein genindeki mutasyon ya da delasyondan kaynaklanır. Hastalık floresan in situ hibridizasyon (FISH) tekniği ile belirlenir. Normal silier fonksiyon için gerekli genin FISH analizi ile 14q 23'de lokalize olduğu bildirilmiştir (16).

Usher sendromunda retinal fotoreseptörler ve odyo-vestibüler organlardaki silier defekte bağlı olarak retinitis pigmentosa ve sağırlıkla ortaya çıkar. Bu hastalarda sperm motilite azalmasına bağlı infertilite izlenir (17).

Myotonik Distrofi ve Noonan Sendromu

Myotonik distrofi (MD) yetişkin dönemde kas atrofileri, katarakt ve endokrinopatilerle seyreden otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Hastalık 19. kromozom üzerinde serintreonin kinaz proteinini kodlayan gende oluşan patolojiyle oluşur. Fasial dismorfizm, kısa boy ve kardiyak problemler izlenir. MD'de sperm kapasitesinde defekt ve akrozom kaybına yol açar. Noonan sendromu ise kriptorşidizm yaparak infertiliteye sebep olur (21).

Orak Hücreli Anemi

Hemoglobinopatilerin en tipik ve en sık görüleni globin zincirini kodlayan gendeki mutasyon sonucu gelişen orak hemoglobindir. Otozomal resesif geçiş gösteren ve 11. kromozomda lokalize olan genin, zincirinin 6. pozisyonunda bulunan glutamin aminoasidinin yerine valin aminoasidinin gelmesi ile rahatsızlık oluşur. Testiküler disfonksiyon, hipotalamo-hipofizer defektler ve çok sayıda transfüzyona bağlı gonadlarda demir birikmesiyle infertilite gelişir (19).

Genetik Endokrinopatiler

Hipotalamo hipofizer aksı düzenleyen hormonal sistemle birlikte periferdeki reseptör ve buraya etkili nörotansmitterlerde oluşan genetik patolojilere bağlı gelişir. Ender görülen patolojilerdir. İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm olarak ifade edilir. Yetersiz spermatogenezis ile birlikte dir.

a-Kalmann Sendromu: Erkek infertilitesinde en sık rastlanılan X'e bağlı kalıtım gösteren bir bozukluktur. Aynı zamanda IHH'nin bir sebebi olarak bilinir. X kromozomunun uzun kolunda lokalize olan Kal genindeki bir mutasyonun hipotalamustan GnRH sekresyonunda bozulmaya sebep olur. Kalmann sendromunda hasta uzun boylu ve gecikmiş puberte gösteren azospermik hastalardır. Hastalar hormon replasman tedavisi ile fertil hale gelmektedirler (hCG ve FSH) (20).

b-Prader-Willi Sendromu: Obezite, kriptorşidizm, hafif yada orta mental gerilik ve IHH ile karakterizedir. Kromozom 15'in kısa kolundaki mutasyon yada delesyon hastanın babasından geçer yada daha az sıklıkla bu lokusun 2 kromozomal kopyası hastanın annesinden geçer.

Tedavi FSH ve hCG'nin replasmanı ile yapılır (3).

c- LH ve FSH fonksiyon bozuklukları: Bu hormonlar hipofizden salgılanır. İnaktif LH üretimine neden olan mutasyonlar başta virilizasyon bozukluğuna neden olur. LH reseptör mutasyonları ise pseudopuberte prekoks ve pseudohermafroditizme sebep olabilir.

d- Androjen Sentez ve Fonksiyon Bozuklukları: Androjen sentezinde yer alan enzimlerin mutasyonları infertiliteye neden olur. Kolesterol dan testestoron sentezi için 5 enzim gereklidir. Sentezde gerekli olan ilk üç enzimin disfonksiyonuna neden olan mutasyonlar konjenital adrenal hiperplaziye sebep olur. virilizasyon bozukluğu ve infertilite görülür. Erkek infertilitesine sebep olan endokrinopatiler için yapılması gereken testler sırasıyla; LH, FSH,

prolaktin ve östrodiol ölçümü ile değerlendirilir. Androjen gen mutasyonlarının tespiti çok zordur (18).

Sonuç

Erkek infertilitesinde spermatogenezi engelleyen genetik defektlerin ortaya çıkarılması tedavi seçeneklerimizi arttıracak bu da fertilizasyonun daha yüksek oranda oluşmasını sağlayacaktır. Ayrıca bebek sahibi olacaklara genetik danışmanlık ile daha sonradan gelişebilecek anomaliler konusunda bilgi verilmesi giderek önemini arttırmaktadır. Erkek infertilitesinde günümüzde bilinmeyenler gelecekte genetik bilimi sayesinde aydınlatılarak daha yeni teşhis ve tedavi seçeneklerini bize sunacaktır.

Kaynaklar:

- Güney A.I, Javadova D, Kirac D, Ulucan K et al.; *Genet.Mol.Res.* 2012; 11(2): 1039-48.
- Guo T, Qin Y, Gao X, Chen H, Li G, Ma J, Chen ZJ. The role of male chromosomal polymorphism played in spermatogenesis and the outcome of IVF/ICSI-ET treatment. ; *Int J Androl.* 2012 Jun; 19:378-380.
- Shah K, Sivapalan G, Gibbons N, Tempes H, Griffin DK. The genetic basis of infertility.; *Reproduction.* 2003;126:13-25.
- Stouffs K, Lissens W. X chromosomal mutations and spermatogenic failure.; *Biochim Biophys Acta.* 2012; 49-52.
- Poongothai J, Gopenath TS, Manonayaki. Genetics of human male infertility.; *S. Singapore Med J.* 2009 Apr; 50(4): 336-47.
- Düzcan F, Atmaca M, Özcan ÇG, Bağcı H. Cytogenetic studies in patients with reproductive failure.; *Acto Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82: 53-56.
- Yamada K, Fujita K, Quan J, Sekine M, Kashima K, Yahata T, Tanaka K. Increased apoptosis of germ cells in patients with AZFc deletions.; *J Assist Reprod Genet.* 2010 Jun;27(6):293-7.
- Koşar A .P, Özçelik N. Erkek Infertilitesinde genetik değerlendirme.; *S.D.Ü Tıp Fak. Derg.* 2007;14(3):48-51.
- Bertuzzo CS, Pýnto Jr W. Molecular screening of CFTR gene in Brazilian men with bilateral agenesis of the vas deferens.; *Human Fertil.* 2006;9: 53-56.
- Mc callum T, Milunsky J, Munariz R, Carson R, Sadeghi- Nejad H, Oates R. Unilateral renal agenesis associated with congenital bilateral absence of the vas deferens: phenotypic findings and genetic considerations.; *Hum Reprod.* 2001;16:282-86.
- Chillon M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens.; *N Engl J Med.* 1995;332:1475-80.
- Schwarz MJ, Malone GM, Haworth A, Cheadle JP, Meredith AL, Gardner A, Sawyer IH, Connarty M, Dennis N, Seller A, et al. Cystic fibrosis mutation analysis: report from 22 U.K. regional genetics laboratories. *Hum Mutat.* 1995; 6: 326-33.
- Onay T, Topaloğlu O, Zielenski J, et al. Analysis of the CFTR gene in Turkish cystic fibrosis patients: identification of three novel mutations (3172delAC, P1013L and M1028I). *Hum Genet.* 1998; 102: 224-30.
- Tolstoi LG, Smith CL. Human genome project and cystic fibrosis-a symbiotic relationship. *J Am Diet Assoc.* 1999; 99: 1421-27.
- Rutland J, De long RU. Random ciliary orientation. A cause of respiratory tract disease.; *N Engl J Med.* 1990;323: 1681-87.
- Ligh MW, Pittman JE, Carson JL, Ferkol TW et al. Clinical genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/ Kartagener syndrom.; *Genet. Med.* 2009 Jul;11(7):473-87.
- Özdiler E, Aydos K. *Klinik Androloji . Ankara, 2000; 71-101.*
- Elsawi MM, Pryor Jp, Klufio G, Barnes J, Patton MA. Genital tract function in men with Noonan syndrome.; *J Med Genet.* 1994;31:468-72.
- Jones KM, Niaz MS, Brooks CM, Roberson SI, Aguinaga MP, Hills ER, Rice VM, Bourne P, Bruce D, Archibong AE. Adverse effects of a clinically relevant dose of hydroxyurea used for the treatment of sickle cell disease on male fertility endpoints.; *Int J Environ Res Public Health.* 2009 Mar;6(3):1124-44.
- Bick D, Franco B, sherins RJ, Heye B, Pike L, Crawford J. Brief report: intragenic deletion of the KALIG-1 gene in Kallmann's syndrome.; *N Engl J Med.* 1992;326:1752-53.
- Witchel SF. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia.; *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012 Jun;19(3):151-8.