

## Erkek İnfertilitesi ile Başvuran Hastalarda Spermogram, Hormonal Profil ve Genetik Analiz Sonuçlarının Karşılaştırmalı Analizi: Tek Merkez Deneyimi

Alper GEZDİRİCİ <sup>1</sup>, Işık ÜNAL <sup>2</sup>, Recep ERÖZ <sup>3</sup>, Elif Yılmaz YILMAZ GÜLEÇ <sup>4</sup>,  
İbrahim Orkunt AYAZ <sup>5</sup>, Gülsemin ÇİÇEK <sup>2</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, hastanemize infertilite nedeniyle başvuran erkeklere yardımcı üreme tekniklerinden önce uygun genetik danışmanlık verebilmek için, azospermi ve/veya oligozoospermi etiyojisine yönelik standart sitogenetik yöntemler ve Y kromozom mikrodelesyon analizleri ile hem majör kromozom anomalilerinin hem de Y kromozomu mikrodelesyonlarının sıklığı ve tiplerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza 2017-2020 yılları arasında erkek infertilitesi nedeniyle Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma hastanemize başvuran toplam 437 hasta dâhil edildi. Tüm hastalar spermogram, hormonal profil, kromozom analizi ve Y mikrodelesyon analizleri doğrultusunda değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda toplam 437 hastanın 42'sinde (%9,6) kromozomal anomaliler tespit edildi. En sık görülen kromozomal anomali 47,XXY(Klinefelter sendromu) idi. 5 hastamızda dengeli translokasyonlar vardı. 1 hastada ise marker kromozom tespit edildi. Geriye kalan 395 hastanın kromozom analizi normaldi. 44 hastamızda (%10,06) ise AZF genleri üzerinde çeşitli y-kromozomu mikrodelesyonları saptandı. 1 hastada AZFa delesyonu, 4 hastada AZFb+c delesyonu, 17 hastada AZF-c gr/gr delesyonu, 2 hastada komplet AZFa+b+c delesyonu, 2 hastada komplet AZFc delesyonu, 1 hastada parsiyel AZFb delesyonu, 9 hastada kısmi AZFb+c delesyonu, 8 hastada parsiyel AZFc delesyonu tespit edildi. Geriye kalan 393 hastada herhangi bir Y kromozomu mikrodelesyonu saptanmadı.

**Sonuç:** Mevcut bilgiler ve geçmişteki literatür çalışmaları eşliğinde özellikle şiddetli oligospermi ve azospermili hastalarda kromozom analizi ve Y mikrodelesyonu analizlerini yardımcı üreme tekniklerinden önce önermekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Erkek infertilitesi; azospermi; kromozom anomalileri; Y kromozomu mikrodelesyonu.

## Comparative Analysis of Spermogram, Hormonal Profile and Genetic Analysis Results in Patients Applying with Male Infertility: A Single Center Experience

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to investigate types of both major chromosomal abnormalities and Y-chromosome microdeletions by examining with standard cytogenetic methods and Y-chromosome microdeletion analyzes for azoospermia and / or oligozoospermia etiology to provide appropriate genetic counseling to men admitted to our hospital due to infertility before assisted reproductive techniques.

**Material and Methods:** A total of 437 patients who admitted to our Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital due to male infertility between 2017 and 2020 were included in our study. All patients were evaluated according to spermogram, hormonal profile, chromosome analysis and Y microdeletion analysis.

**Results:** In our study, chromosomal anomalies were detected in 42 of 437 patients (9.6%). The most common chromosomal anomaly was 47, XXY (Klinefelter syndrome). 5 of our patients had stable translocation. Marker chromosome was detected in 1 patient. Chromosome analysis of the remaining 395 patients was normal. Various y-chromosome microdeletions on AZF genes were detected in 44 patients (10.06%). AZFa in 1 patient, AZFb + c in 4 patients, AZFc gr / gr in 17 patients, complete AZFa + b + c in 2 patients, complete AZFc in 2 patients, partial AZFb in 1 patient, partial AZFb + c in 9 patients, and partial AZFc were detected in 8 patients. No Y chromosome microdeletions were detected in the remaining 393 patients.

1 Başakşehir Çam ve Sakura Hastanesi, Tıbbi Genetik, İstanbul, Türkiye

2 Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Histoloji ve Embriyoloji, Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi, İstanbul, Türkiye

3 Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik, Düzce, Türkiye

4 Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, İstanbul, Türkiye

5 Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji, İstanbul, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Alper GEZDİRİCİ, e-mail: [dralpergezdirici@gmail.com](mailto:dralpergezdirici@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received: 20.04.2021, Kabul Tarihi / Accepted: 05.07.2021

**Conclusion:** In the light of current information and past literature studies, we recommend chromosome analysis and y-micro deletion analysis, especially in patients with severe oligospermia and azospermia, before assisted reproductive techniques.

**Keywords:** Male infertility; azospermia; chromosomal abnormalities; Y chromosome microdeletion

## GİRİŞ

İnfertilite, genellikle bir çiftin bir yıl korunmasız, sık cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşturamaması olarak tanımlanır. Erkek infertilitesi, bir erkeğin en az bir yıl korunmasız cinsel ilişkide bulunarak doğurgan bir kadında gebelik oluşturamaması olarak tanımlanır. Erkek infertilitesi, vakaların yaklaşık %20'sinden tek başına sorumludur ve tüm infertilite vakalarının %30 ila %40'ına katkıda bulunan bir faktördür. Genel olarak, erkek faktörü, tüm infertilite vakalarının yaklaşık %50'sinde önemli ölçüde katkıda bulunur (1). Dünya çapında yaklaşık 30 milyon erkek infertilidir ve çoğunluğu Orta-Doğu Avrupa'da ve Avustralya'da görülmektedir (2).

Erkek infertilitesi etiyolojisinde; kriptorşidizm, varikosel, endokrinolojik bozukluklar, seminal yolların tıkanması / yokluğu, enfeksiyonlar, alkol tüketimi, kemoterapi gibi çeşitli faktörler sayılabilir. Bununla birlikte, genetik değişiklikler de erkek infertilitesinin önde gelen nedenlerinden biri olarak ortaya çıkmıştır. İnfertil erkeklerde yaygın olarak görülen genetik kusurlar arasında kromozomal anormallikler, gen kopya sayısı varyasyonları (CNV'ler), tek gen mutasyonları / polimorfizmleri ve Y kromozomunun uzun kolundaki delesyonlar (Yq mikrodelesyonları) bulunur. Bu genetik kusurlar, gelişim sırasında erkek gonadların veya ürogenital sistemin gelişimini engeller, germ hücresi üretiminin durmasına ve / veya olgunlaşmamasına neden olur veya fonksiyonel olmayan sperm üretir. Kromozomal anormallikler ve Y kromozomu mikrodelesyonları erkek infertilitesinin önde gelen genetik nedenlerindedir (3).

Kromozomal anomaliler, erkek infertilitesinin sık görülen nedenlerinden biri olarak bilinmektedir ve insidansının azospermik erkeklerde %20'lere kadar yüksek olduğu gösterilmiştir ve daha yaygın olarak cinsiyet kromozomları anormalliklerini içermektedir. Diğer yandan, şiddetli oligozoospermili infertil erkeklerin %8'ine kadarında, çoğunluğu robertsonian translokasyonlar, dengeli translokasyonlar, inversiyonlar (perisentrik veya parasentrik) gibi otozomal kromozomlardaki yapısal değişiklikler olan bir veya daha fazla kromozomal anormallikler bulunmuştur (4).

Erkek infertilitesine yol açan bir diğer genetik neden Y kromozomu mikrodelesyonlarıdır. Y kromozomunun (Yq) uzun kolundaki bir genomik bölgenin spermatogenezindeki anahtar rolü kırk yılı aşkın süredir bilinmektedir. Farklı çalışmalar, Yq'nin birkaç terminal ve interstisyel mikrodelesyonunun sperm sayısını ve morfolojisini etkileyerek infertilite ile ilişkili olduğunu ve azospermi faktörü (AZF) a, b ve c olarak adlandırılan (proksimal, orta ve distal Yq11 alt bölgelerinde bulunan) üç farklı aralığı tanımladığını bildirmişlerdir (5).

Bu çalışmamızda, hastanemize infertilite nedeniyle başvuran erkeklere yardımcı üreme tekniklerinden önce uygun genetik danışmanlık verebilmek için, azospermi ve/veya oligozoospermi etiyolojisine yönelik standart

sitogenetik yöntemler ve Y kromozom mikrodelesyon analizleri ile incelenerek hem majör kromozom anomalilerinin hem de y kromozomu mikrodelesyonlarının sıklığı ve tiplerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza 2017-2020 yılları arasında erkek infertilitesi nedeniyle Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma hastanemize başvuran, Üroloji kliniğimizde değerlendirilen, spermiogram analizleri yapılan ve sonucunda anormallik saptanarak Tıbbi genetik polikliniğimize genetik açıdan değerlendirilmek üzere yönlendirilen 437 hasta dahil edildi. Çalışmamız Helsinki bildirgesine uygun olarak yapıldı ve Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'u tarafından da etik kurul onayı aldı (KAEK/2021.02.28). Tüm hastalar Üroloji polikliniğinde detaylı bir fizik muayene yapıldıktan sonra semen analizleri ve hormonal tetkikleri (FSH, LH, Testosteron vb.) planlandı. Ardından Tıbbi genetik polikliniğimizde genetik analizler öncesi onam formları alındıktan sonra Kromozom analizleri ve Y-kromozom mikrodelesyon analizleri planlandı.

### Semen analizi

Semen analizi Dünya Sağlık Örgütü Kılavuzu'na göre gerçekleştirildi (6). 3-7 günlük cinsel perhiz süresi sonrası alınan semen numuneleri 37° C de likefaksiyon işlemi gerçekleştirildikten sonra ilk bir saat içinde değerlendirildi. Mikroskopik değerlendirme Makler sayım kamarası (Sefi Medikal Ltd, İsrail, Haifa) ve faz kontrast ışık mikroskobu (Olympus BX51, Japonya) kullanılarak yapıldı. Sperm konsantrasyonu, sperm sayısı ve hareket oranları değerlendirildi. Azospermi olarak değerlendirilen hastaların semen örnekleri 2000 rpm'de 15 dk santrifüj sonrası pelletten hazırlanan lam yayma preparatlarda değerlendirildi. Semen örneklerinden santrifüj sonrası sperm tespit edilen vakalar kriptozoospermi olarak değerlendirildi. Sperm konsantrasyonu <15 mil/ml olan örnekler oligozoospermi olarak sınıflandırıldı. Oligozoospermik hastalar üç alt kategoride değerlendirildi. (Şiddetli: <5 mil/ml, orta şiddetli: 5-10 mil/ml, hafif: 10-15 mil/ml). İleri hareketli spermilerin oranı <%32 olan olgular astenozoospermi olarak değerlendirildi. Sperm konsantrasyonu >15 mil/ml olan ve ileri hareketli spermilerin oranı>%32 olan örnekler normozoospermi olarak değerlendirildi.

### Kromozom analizi

Hastaların periferik kan lenfositlerinde G bantlama yapılarak kromozom analizleri yapıldı. Hastaların kanları heparinli tüplere alındı. Kültürler Pb-Max ortamında 72 saat 37°C'de inkübe edildi. 40mg/ml kolşisin ile 2 saat muamele edildi. Hipotonik şok (0,075M KCl), fiksasyon ve Leishmann boyama ile metafaz kromozomların G-bantlaması yapıldı. Her hasta için en az 20 metafaz plağı analiz edildi. Saptanan kromozom anomalileri Uluslararası İnsan Sitogenetik İsimlendirme Sistemine (ISCN 2016) göre tanımlandı.

### Y kromozomu mikrodelesyon analizi

Invitrogen PureLink Genomic DNA Mini Kit kullanılarak çalışmaya dahil edilen hastaların periferik kanlarından DNA izolasyonları yapıldı. GML Y Chromosome Deletion Extensive Kiti ile her olgunun AZFa, AZFb ve

AZFc bölgelerinde yer alan markerlar, Applied Biosystems Veriti 96-Well Thermal Cycler cihazında multiplex PCR yöntemi ile amplifiye edildi. PCR ürünleri Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer cihazına yüklendi. Veriler GeneMapper Software 6 yazılımı ile değerlendirildi.

### İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, sürüm 23.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) aracılığıyla gerçekleştirildi. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, minimum-maksimum ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin temel özelliklerini tanımlamak için tanımlayıcı istatistikler ve nitel değişkenler için Ki-kare testi yapılmıştır. Tüm sonuçlar  $p < 0,05$  düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 437 hastanın; 2'sinde (%0,5) kuru ejakülat (aspermi), 185'inde (%42,3) azospermi, 9'unda (%2,1) normospermi, 39'unda (%8,9) orta derecede oligospermi, 11'inde (%2,5) orta oligo-astenospermi, 43'ünde (%9,8) şiddetli oligospermi, 109'unda (%24,9) şiddetli oligo-astenospermi vardı. 39 hastanın spermioqram sonuçlarına ulaşamadı.

Hastaların ortalama yaşları  $32,222 \pm 6,106$  (min: 18, maks: 58) idi. Toplam 50 (%11,4) kişide orta derecede oligospermi varken, 152 (%34,8) kişide şiddetli oligospermi vardı. Ayrıca tüm hastalar arasında toplam 120 (%27,5) astenospermi ve 82 (%18,8) astenospermi olmayan hasta olduğu tespit edildi.

Hastaların %9,6'sında (42/437) kromozomal anomaliler tespit edildi. Kromozom analizi sonuçlarına göre hastalarda tespit edilen kromozomal anomaliler Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Kromozom analizi sonuçları

Kromozom		Sayı (Toplam:437)
Normal 46,XY		395 (%90,38)
Anormal	Spermioqram	42 (%9,61)
47,XXY	34 Azospermi/2 Oligospermi	36 (%88)
47,XXY, t(4;20)(q27;p13)	Azospermi	1 (%2,38)
47,XY + mar	Oligospermi, Astenospermi	1 (%2,38)
46,XY, t(1;4)(q22;q31.3)	Oligospermi, Astenospermi	1 (%2,38)
46,XY, t(4;12)(q13.1;p13.3)	Oligospermi	1 (%2,38)
45,XY, der(13;14)(q10;q10)	Oligospermi	1
45,XY, der(14;15)(q10;q10)	Azospermi	(%2,38)
		1
		(%2,38)

Y kromozomu mikrolelesyon analizi sonuçlarına göre ise toplam 44 hastada AZF bölgelerinde çeşitli delesyonlar görüldü. 1 (%0,2) hastada AZFa delesyonu, 4 (%0,9) hastada AZFb+c delesyonu, 17 (%3,9) hastada AZF-c (sy1291) gr/gr delesyonu, 2 (%0,5) hastada komplet AZFa+b+c delesyonu, 2 (%0,5) hastada komplet AZFc delesyonu, 1 (%0,2) hastada parsiyel AZFb delesyonu, 9 (%2,1) hastada kısmi AZFb+c delesyonu, 8 (%1,8) hastada

parsiyel AZFc delesyonu tespit edildi. Geriye kalan 393 (%89,9) hastada herhangi bir Y kromozomu mikrolelesyonu saptanmadı. Y-kromozom mikrolelesyonu saptanan hastaların spermioqram bulguları, hormonal profili ve kromozom analizi sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir. Klinefelter(47,XXY) tanısı alan 3 hastamızda da AZF delesyonları görüldü.

**Tablo 2. Y-Kromozomu Mikrodelesyonu Saptanan Hastalar Ve Spermogram, Hormonal Profil Ve Kromozom Analizi Sonuçları**

Spermogram	Hormonal Profil	Karyotip	Y-mikro delesyon analizi
Azospermi	Hipergonadotropik	46,XY	AZFa delesyonu
Azospermi	Normogonadotropik	46,XY	AZFb+c delesyonu
Azospermi	Normogonadotropik	46,XY	AZFb+c delesyonu
Azospermi	Normogonadotropik	46,XY	AZFb+c delesyonu
Azospermi	Hipergonadotropik	47,XXY	AZFb+c delesyonu
Oligospermi (Şiddetli), Astenospermi	Normogonadotropik	46,XY	AZFc gr/gr delesyonu
Oligospermi (Şiddetli), Astenospermi	Normogonadotropik	46,XY	AZFc gr/gr delesyonu
Oligospermi (Şiddetli), Astenospermi	Hipogonadotropik	46,XY	AZFc gr/gr delesyonu
Azospermi	Hipergonadotropik	46,XY	AZFc gr/gr delesyonu
Oligospermi (Şiddetli), Astenospermi	Normogonadotropik	46,XY	AZFc gr/gr delesyonu
Azospermi	Hipergonadotropik	47,XXY	AZFc gr/gr delesyonu
Oligospermi (Şiddetli), Astenospermi	Normogonadotropik	46,XY	AZFc gr/gr delesyonu
Oligospermi (Orta)	Normogonadotropik	46,XY	AZFc gr/gr delesyonu
Oligospermi (Şiddetli)	Normogonadotropik	46,XY	AZFc gr/gr delesyonu
Azospermi	Normogonadotropik	46,XY	AZFc gr/gr delesyonu
Azospermi	Normogonadotropik	46,XY	AZFc gr/gr delesyonu
Azospermi	Hipergonadotropik	47,XXY	AZFc gr/gr delesyonu
Oligospermi (Şiddetli)	Normogonadotropik	46,XY	AZFc gr/gr delesyonu
Oligospermi (Şiddetli), Astenospermi	Normogonadotropik	46,XY	AZFc gr/gr delesyonu
Azospermi	Normogonadotropik	46,XY	AZFc gr/gr delesyonu
Azospermi	Normogonadotropik	46,XY	AZFc gr/gr delesyonu
Azospermi	Normogonadotropik	46,XY	AZFc gr/gr delesyonu
Azospermi	Normogonadotropik	46,XY	Komplet AZFa+b+c delesyonu
Azospermi	Hipergonadotropik	46,XY	Komplet AZFa+b+c delesyonu
Azospermi	Normogonadotropik	46,XY	Komplet AZFc delesyonu
Azospermi	Normogonadotropik	46,XY	Komplet AZFc delesyonu
Oligospermi (Şiddetli), Astenospermi	Normogonadotropik	46,XY	Parsiyel AZFb delesyonu
Azospermi	Hipergonadotropik	46,XY	Parsiyel AZFb+c delesyonu
Oligospermi (Şiddetli), Astenospermi	Normogonadotropik	46,XY	Parsiyel AZFb+c delesyonu
Azospermi	Hipergonadotropik	46,XY	Parsiyel AZFb+c delesyonu
Oligospermi (Şiddetli), Astenospermi	Normogonadotropik	46,XY	Parsiyel AZFb+c delesyonu
Oligospermi (Şiddetli), Astenospermi	Normogonadotropik	46,XY	Parsiyel AZFb+c delesyonu
Oligospermi (Şiddetli)	Hipergonadotropik	46,XY	Parsiyel AZFb+c delesyonu
Azospermi	Hipergonadotropik	46,XY	Parsiyel AZFb+c delesyonu
Azospermi	Normogonadotropik	46,XY	Parsiyel AZFb+c delesyonu
Oligospermi (Şiddetli), Astenospermi	Normogonadotropik	46,XY	Parsiyel AZFb+c delesyonu
Oligospermi (Şiddetli), Astenospermi	Normogonadotropik	46,XY	Parsiyel AZFc delesyonu
Azospermi	Normogonadotropik	46,XY	Parsiyel AZFc delesyonu
Azospermi	Hipergonadotropik	46,XY	Parsiyel AZFc delesyonu
Azospermi	Hipergonadotropik	46,XY	Parsiyel AZFc delesyonu
Oligospermi (Orta), Astenospermi	Normogonadotropik	46,XY	Parsiyel AZFc delesyonu
Oligospermi (Şiddetli), Astenospermi	Normogonadotropik	46,XY	Parsiyel AZFc delesyonu
Azospermi	Normogonadotropik	46,XY	Parsiyel AZFc delesyonu
Oligospermi (Şiddetli), Astenospermi	Normogonadotropik	46,XY	Parsiyel AZFc delesyonu

## TARTIŞMA

Nonobstrüktif azospermi olan erkeklerin yaklaşık %15'i ve orta derecede oligozoospermi (ml başına <10 milyon spermatozoa) olan erkeklerin yaklaşık % 4'ünde kromozomal anomaliler mevcut olduğundan, spermiogram anormalliği olan infertil hastalarda yapılması gereken ilk genetik test kromozom analizidir (7). Hastalarımızın %9,6'sında (42/437) kromozomal anomaliler tespit edildi. En sık kromozomal anomali ve Y-kromozom mikrodelesyonu azospermi hastalarında görüldü. Spermiogram konsantrasyonu ile kromozomal anomali ve Y-kromozom mikrodelesyonları korelasyonu görülmektedir (Tablo 3a). Literatür incelendiğinde infertil erkekler arasındaki kromozomal anomalilerin sıklığı çalışılan hasta sayısı, spermiogram bulguları, coğrafi bölge ve etnik kökene göre değişkenlikler göstermektedir. Türk hastalar ile yapılan çalışmalarda ortalama kromozomal anomali sıklığı %4,8 ile %11,2 arasındaydı (8-10). Bizim çalışmamızda da bu oran literatür ile uyumlu bulundu. Kromozomal anomaliler azospermili hastalarda diğer sperm anormalliklerine oranla çok daha fazla oranda görüldü. En sık gözlenen kromozomal anomali yine literatürle uyumlu olarak 47, XXY- Klinefelter sendromu (%8,4) oldu. Toplam 37 hastada Klinefelter sendromu tespit edildi. Bu hastalar arasından bir hastada ekstra dengeli translokasyon da vardı. 4 hastamızda ayrıca farklı translokasyonlar mevcuttu (Tablo-1). Dengeli translokasyonların genelde bireyin fenotipine etki etmemesi beklenirken burada kromozomal kırık bölgelerinde meydana gelen submikroskobik genetik değişimlerin spermatogenez etkileyebileceği düşünülmektedir (11). Bizimde translokasyon tespit ettiğimiz 5 hastamızın 1'inde aynı zamanda 47,XXY mevcuttu ve bu hastamız azospermikti. Geriye kalan 4 hastamızdan 3'ünde oligospermi ve 1'inde azospermi mevcuttu.

Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'nin Uygulama Komitesi'ne göre, Y-kromozomu mikrodelesyonlarının prevalansı, erkeklerde genel popülasyonunda %2'ye kadar çıkabilmektedir (12). Avrupa Androloji Akademisine göre ise bu oran çok daha düşük olarak yaklaşık 4000'de 1 (%0,025) olarak değerlendirilmektedir (13). 10.000'den fazla Kuzey Amerikalı erkeğin incelendiği bir meta-analizde, şiddetli oligospermik hastaların %5'inde Y-kromozomu mikrodelesyonu tespit edilirken, normospermik olan erkeklerde bu oran %1'den az olarak bulunmuştur (14). İnfertil erkek popülasyonları içinde Y-kromozomu mikrodelesyonlarının bildirilen sıklıklarına bakılınca, coğrafi bölge ve etnik kökene göre birbirinden oldukça farklılıklar göstermektedir. İnfertil erkeklerde AZF delesyonlarının dünya çapındaki sıklık tahminleri, Amerika Birleşik Devletleri'nde %12 ve İran'da %24,2'den Almanya ve Avusturya gibi ülkelerde %2'nin altına kadar değişmektedir (15). Çalışılan hasta popülasyonunun büyüklüğü, spermatogenez kusurlarının etiyolojisi ve ciddiyetine göre hasta seçimi ve bölgesel farklılıklar infertilite ile ilgili kromozomal anomaliler ve Y kromozomu mikrodelesyonlarının değişken oranlarda bulunmasının olası nedenleri olarak kabul edilebilir.

İnfertil ve subfertil erkekleri altta yatan bir Y kromozom mikrodelesyonunun varlığını belirlemek için taramanın klinik ortamda hayati olduğu yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır, çünkü bu tür delesyonların kapsamı

genellikle klinik karar verme ve yardımcı üreme teknolojileri için tavsiyelerde bulunur. AZFc delesyonları en sık görülen Y kromozom mikrodelesyonudur ve bildirilen tüm delesyonların %60-80'ini oluşturur (13). Toplam 437 hastamızın 44'ünde (%10,06) Y-kromozomu mikrodelesyonları tespit edilmişti. Bizim de çalışmamızda en sık görülen Y-kromozomu mikrodelesyon bölgesi AZFc delesyonlarıydı. Toplam 27 hastamızda çeşitli derecelerde AZFc delesyonu tespit edildi. Bunlar arasında en sık görülen 17 hasta ile gr/gr delesyonuydu. AZFc bölgesi içindeki klinik olarak ilişkili olanı hem sıklığı hem de bu delesyona ilişkin verilerin çokluğu açısından gr/gr delesyonudur (13). Bu delesyon, AZFc bölgesi gen içeriğinin yarısını ortadan kaldırarak bu bölge içinde haritalanan çok kopyalı genlerin dozajını etkiler (DAZ, CDY1 ve BPY2 gibi). Bu delesyona sahip erkekler, oligozoospermiye yakalanma açısından önemli ölçüde artmış risk altındadır, aynı ülkelerden infertil İtalyan ve İspanyol erkekleri ve normozoospermik erkekleri içeren bir çalışmanın sonuçları, gr / gr delesyon taşıyıcılarının, bu genetik anomalisi olmayan erkeklerle kıyasla oligozoospermiye yakalanma riskinin dört kat arttığını göstermiştir (16). Bizim çalışmamızda da gr/gr delesyonu saptanan hastalarımızın 9'unda oligospermi, 8'inde ise azospermi bulundu.

Çalışmamızda 1 hastamızda komplet AZFa delesyonu, 4 hastada komplet AZFb+c delesyonu, 2 hastada komplet AZFa+b+c delesyonu, 2 hastada komplet AZFc delesyonu vardı. Tüm bu 9 hastanın ortak özelliği hepsinde azospermi görülmesiydi. Çalışmamızda parsiyel delesyonlar da saptandı. 1 hastada parsiyel AZFb delesyonu, 9 hastada parsiyel AZFb+c delesyonu, 8 hastada parsiyel AZFc delesyonu vardı. Bu hastaların spermiogramları arasında da değişiklik vardı (Tablo 2).

Çalışmamızda sperm hareketliliği açısından değerlendirilebilen 120 hastanın spermiogramında astenospermi vardı. 82 hasta ise normal olarak değerlendirildi. Astenospermi olan hastalarda kromozomal anomali sıklığı %1,7 iken bu oran diğer grupta %4,9 olarak bulundu. Y-kromozom mikrodelesyonları açısından incelendiğinde astenospermi olan hastalarda %12,5 oranında mikrodelesyon görülürken diğer grupta bu oran %6,1 di. Bu iki grup arasında kromozomal anomali ve Y mikro delesyonu açısından anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo 3b).

Hormonal profillere göre hastalar incelendiğinde ise en yüksek kromozomal anomali ve Y-kromozomu mikrodelesyonu hipergonadotropik hipogonadizm olan grupta görüldü (Tablo-3c).

**Tablo 3.**

**a:** Hastaların Hem Kromozom Analizi Hem de Y-Mikrodelesyon Analizi Sonuçları İle Spermogram Analiz Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Karyotip		$\chi^2/p$	Y-mikrodelesyon		$\chi^2/p$
	Normal (46,XY)	Anormal		Normal	Anormal	
Azospermi	149(37,7%)	36(87,5%)	36.307 / 0.000	161(41%)	24(54,5%)	9,883 / 0,079
Orta derecede oligospermi + orta derecede oligoastenospermi	48(12,2%)	2(4,8%)		48(12,2%)	2(4,8%)	
Şiddetli oligospermi + şiddetli oligoastenospermi	148(37,5%)	4(9,5%)		134(34,1%)	18(40,9%)	
Aspermi	2(0,5%)	0(0%)		2(0,5%)	0(0%)	
Normospermi	9(2,3%)	0(0%)		9(2,3%)	0(0%)	
Yok	39(9,9%)	0(0%)		39(9,9%)	0(0%)	

**b:** Hem Kromozomal Analiz Hem de Y-Mikrodelesyon Analizi Sonuçlarına Göre Astenospermi Olan Veya Olmayan Bireylerin Karşılaştırılması

	Karyotip		$\chi^2/p$	Y-mikrodelesyon		$\chi^2/p$
	Normal (46,XY)	Anormal		Normal	Anormal	
Astenospermi olan	118(98,3%)	2(1,7%)	1.743 /	105(87,5%)	15(12,5%)	2,238 /
Astenospermi olmayan	78(95,1%)	4(4,9%)	0.187	77(93,9%)	5(6,1%)	0,135

**c:** Hastaların Hem Kromozomal Analizi Hem de Y-Mikrodelesyon Analizi Sonuçlarının Hormonal Profilleri İle Karşılaştırılması

	Karyotip		$\chi^2/p$	Y-mikrodelesyon		$\chi^2/p$
	Normal (46,XY)	Anormal		Normal	Anormal	
Hipergonadotropik hipogonadizm	80(74,8%)	27(25,2%)	41.639 / 0.000	95(88,8%)	12(11,2%)	0,266
Hipogonadotropik hipogonadizm	11(84,6%)	2(15,4%)		12(92,3%)	1(7,7%)	/
Normogonadotropik	304(95,6%)	13(4,1%)		286(90,2%)	31(9,8%)	0,876

Y-kromozom mikrodelesyonuna sahip erkeklerde, başarılı sperm elde etme oranı büyük ölçüde etkilenen AZF bölgesine bağlıdır. AZFc bölgesindeki delesyonlar, en yüksek sperm elde etme şansına sahiptir ve çalışmalarda %50 ile %80 arasında bildirilmiştir (17, 18). AZFa ve AZFb bölgelerinde tespit edilen mikrodelesyonlar ise son derece olumsuz sperm elde etme oranları ve klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, AZFbc ve AZFbc gibi birden fazla AZF bölgesinin bölümlerini içeren delesyonlar da zayıf sperm elde etme oranları ile ilişkilendirilmiştir (19).

AZFc delesyonları içeren erkekler, genetik taramanın ardından yardımcı üreme tekniklerine yönlendirilirken önemli bir konuda AZFc delesyonu olan bir erkeğin herhangi bir erkek çocuğu, babasının mikrodelesyonlu Y kromozomunu miras alacaktır. Bu nedenle doğacak erkek çocuklar babalarından eşit derecede veya daha şiddetli infertilite kliniğine sahip olabilir (20). Hastalara bu konuda ayrıntılı genetik danışmanlığın da verilmesi çok önemlidir.

## SONUÇ

Sonuç olarak yapılan tüm çalışmalar özellikle şiddetli oligospermi ve azospermi ile başvuran infertil erkek hastalarda yardımcı üreme tekniklerine geçmeden önce kromozom analizi ve Y mikrodelesyon analizlerinin yapılmasını önermektedir. Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer olarak özellikle şiddetli oligospermi ve azospermi varlığında kromozomal anomali ve Y-kromozom mikrodelesyonlarının oranının arttığı görüldü. Özellikle infertilite ile başvuran erkek hastalarda kromozom analizi ve Y-kromozom mikrodelesyonu ile inceleme hangi hastanın yardımcı üreme tekniğine yönlendirileceği ve sperm elde etmede testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) gibi hangi yöntemin seçilmesi gerektiği hakkında önemli bulgular verebilir. Ayrıca hastalara uygun genetik danışmanlık imkânı da sunar.

**Yazar katkıları: Fikir/Kavram:** A.G.; **Tasarım:** A.G.; **Veri Toplama:** A.G., I.Ü., E.Y.G., İ.O.A., G.Ç.; **Analiz ve Yorum:** A.G., R.E.; **Literatür Taraması:** A.G.; **Makale Yazımı:** A.G., I.Ü.; **Eleştirel İnceleme:** R.E.

**KAYNAKLAR**

1. Leslie SW, Siref LE, Soon-Sutton TL, Khan MAB. Male Infertility. StatPearls. Treasure Island (FL) 2021.
2. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015; 13: 37.
3. Colaco S, Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018; 16(1): 14.
4. Fu L, Xiong DK, Ding XP, Li C, Zhang LY, Ding M, et al. Genetic screening for chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in Chinese infertile men. *J Assist Reprod Genet.* 2012; 29(6): 521-7.
5. Cervan-Martin M, Castilla JA, Palomino-Morales RJ, Carmona FD. Genetic Landscape of Nonobstructive Azoospermia and New Perspectives for the Clinic. *J Clin Med.* 2020; 9(2): 300.
6. Sanchez-Alvarez J, Cano-Corres R, Fuentes-Arderiu X. A Complement for the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen (First Edition, 2010). *EJIFCC.* 2012; 23(3): 103-6.
7. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol.* 2018; 15(6): 369-84.
8. Akin H, Onay H, Turker E, Ozkinay F. Primary male infertility in Izmir/Turkey: a cytogenetic and molecular study of 187 infertile Turkish patients. *J Assist Reprod Genet.* 2011; 28(5): 419-23.
9. Ozdemir TR, Ozyilmaz B, Cakmak O, Kaya OO, Kose C, Kirbiyik O, et al. Evaluation of chromosomal abnormalities and Y-chromosome microdeletions in 1696 Turkish cases with primary male infertility: A single-center study. *Turk J Urol.* 2020; 46(2): 95-100.
10. Balkan M, Tekes S, Gedik A. Cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening studies in infertile males with Oligozoospermia and Azoospermia in Southeast Turkey. *J Assist Reprod Genet.* 2008; 25(11-12): 559-65.
11. Zhang H, Wang R, Li L, Jiang Y, Zhang H, Liu R. Clinical feature of infertile men carrying balanced translocations involving chromosome 10: Case series and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(15): e0452.
12. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015; 103(3): e18-25.
13. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tuttelmann F, European Academy of A, European Molecular Genetics Quality N. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology.* 2014; 2(1): 5-19.
14. Kohn TP, Kohn JR, Owen RC, Coward RM. The Prevalence of Y-chromosome Microdeletions in Oligozoospermic Men: A Systematic Review and Meta-analysis of European and North American Studies. *Eur Urol.* 2019; 76(5): 626-36.
15. Simoni M, Tuttelmann F, Gromoll J, Nieschlag E. Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome: the extended Munster experience. *Reprod Biomed Online.* 2008; 16(2): 289-303.
16. Krausz C, Casamonti E. Spermatogenic failure and the Y chromosome. *Hum Genet.* 2017; 136(5): 637-55.
17. Park SH, Lee HS, Choe JH, Lee JS, Seo JT. Success rate of microsurgical multiple testicular sperm extraction and sperm presence in the ejaculate in Korean men with Y chromosome microdeletions. *Korean J Urol.* 2013; 54(8): 536-40.
18. Silber SJ. The Y chromosome in the era of intracytoplasmic sperm injection: a personal review. *Fertil Steril.* 2011; 95(8): 2439-48 e1-5.
19. Arshad MA, Majzoub A, Esteves SC. Predictors of surgical sperm retrieval in non-obstructive azoospermia: summary of current literature. *Int Urol Nephrol.* 2020; 52(11): 2015-38.
20. Cariati F, D'Argenio V, Tomaiuolo R. The evolving role of genetic tests in reproductive medicine. *J Transl Med.* 2019; 17(1): 267.