

# TRAKYA BÖLGESİ ERKEK İNFERTİLİTE OLGULARINDA Y KROMOZOM MİKRODELEZYONLARI VE SİTOGENETİK ANOMALİLERİN SIKLIĞI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

THE FREQUENCY OF Y CHROMOSOME MICRODELETIONS AND CYTOGENETIC ABNORMALITIES IN CASES WITH MALE INFERTILITY FROM THRACE REGION: SINGLE CENTER EXPERIENCE

Sinem YALÇINTEPE<sup>1</sup> , Damla EKER<sup>1</sup> , Hakan GÜRKAN<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** S.Y. 0000-0002-8557-8885; D.E. 0000-0001-7563-118X; H.G. 0000-0002-8967-6124

**Cite this article as:** Yalcintepe S, Eker D, Gurkan H. The frequency of Y chromosome microdeletions and cytogenetic abnormalities in cases with male infertility from Thrace region: single center experience. J Ist Faculty Med 2021;84(1):27-33. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0017

## ÖZET

**Amaç:** Y kromozom mikrolezyonları dahil olmak üzere genetik faktörler erkek infertilitesi olgularının yaklaşık %10'undan sorumludur ve özellikle azoospermi veya ciddi oligozoospermi ile ilişkilidir. Çalışmamızda Trakya bölgesi'nde Y kromozom mikrolezyon sıklığını saptamak ve AZF mikrolezyonu olan infertil erkek olgularda heterojen fenotip hakkında bilgi sunmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Trakya Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Polikliniği'ne 2011-2019 yılları arasında infertilite nedeni ile müracaat eden, non-obstruktif azoospermik veya oligozoospermik 446 erkek olguda konvansiyonel sitogenetik yöntemle karyotip analizi ve Y kromozom mikrolezyon analizi yapıldı.

**Bulgular:** Dört yüz kırk altı olgunun 19'unda (%4,26) Y kromozom mikrolezyonu saptandı. Y kromozom mikrolezyonu saptanan 19 olgunun 5'inde yapısal kromozom anomalileri eşlik etmekteydi. Y kromozomunda mikrolezyon saptanmayan 352 olgunun 35'inde (%9,94) Klinefelter sendromu, 1'inde (%0,28) düşük oranlı Klinefelter sendromu mozaikliği, 3'ünde (%0,85) Robertsonian translokasyon taşıyıcılığı, 1'inde (%0,28) resiprokal translokasyon taşıyıcılığı saptandı.

**Sonuç:** Non-obstruktif azoospermik veya oligozoospermik infertil erkek olgularda Y kromozom mikrolezyon taraması prognostik değere sahiptir ve klinik prognozu etkilemektedir. Çalışmamızın sonuçları literatürde bildirilmiş olan azoospermik veya oligozoospermik infertil erkek olgularda mikroTESE öncesinde

## ABSTRACT

**Objective:** Genetic factors, including Y chromosome microdeletions, are responsible for about 10% of male infertility cases and are particularly associated with azoospermia or severe oligozoospermia. In our study, it was aimed to determine the frequency of Y chromosome microdeletions in the Thrace region and to provide information about the heterogeneous phenotype in infertile male patients with AZF microdeletion.

**Material and Method:** Chromosome analysis and Y chromosome microdeletion analysis were performed on 446 male patients with non-obstructive azoospermia or oligozoospermia, who applied to the Trakya University Hospital Medical Genetics Department Genetic Diseases Diagnosis Center clinic between the years 2011-2019.

**Results:** Y chromosome microdeletion was detected in 19 (4.26%) of 446 cases. Structural chromosomal anomalies were accompanied in 5 of 19 cases with Y chromosome microdeletions. Three hundred fifty-two cases had no Y chromosome microdeletion, 35 (9.94%) of these cases had Klinefelter syndrome, 1 (0.28%) case had Klinefelter syndrome low grade mosaicism, 3 (0.85%) cases had Robertsonian translocation carriage, and 1 (0.28%) had Reciprocal translocation carriage.

**Conclusion:** Y chromosome microdeletion screening in non-obstructive azoospermic or oligozoospermic infertile male patients has prognostic value and affects clinical prognosis. The results of our study support the proposal to perform Y chromosome microdeletion analysis before microTESE in azoospermic or oli-

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** sinemyalcintepe@gmail.com

**Başvuru/Submitted:** 18.02.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 05.03.2020 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 17.03.2020 • **Kabul/Accepted:** 19.03.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 11.01.2021

©Telif Hakkı 2021 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

Y kromozom mikrodelesyon analizi yapılması önerisini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Y mikrodelesyon, erkek infertilitesi, kromozom anomalisi, azospermi, oligospermi

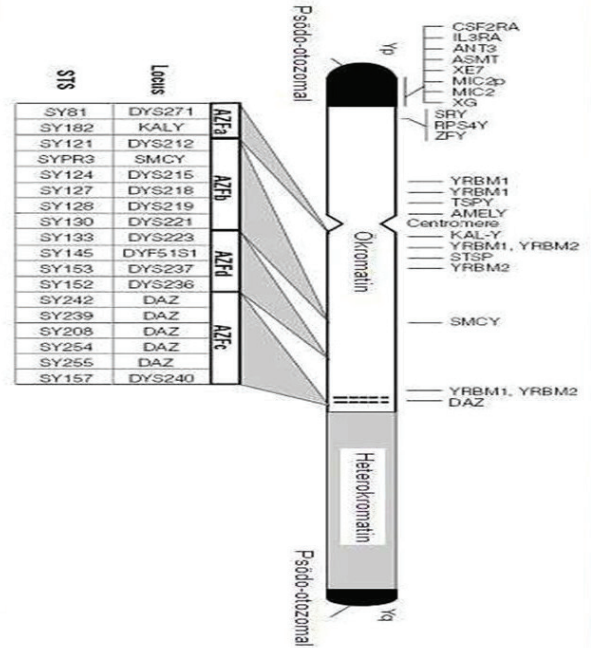
gosoospermic infertile male patients as reported in the literature.

**Keywords:** Y microdeletion, male infertility, chromosome anomaly, azoospermia, oligospermia

## GİRİŞ

Primer infertilite, en az bir yıl süre ile korunmadan, düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebelik oluşmaması olarak tanımlanır (1). İnfertil çiftlerin yaklaşık yarısında erkek faktörleri etkili, yaklaşık %15'inde kadın ve erkek faktörleri birlikte görülür (2). Erkek infertilitesi genellikle oligozoospermi, düşük sperm motilitesi ve morfolojik anormallikler nedeniyle ortaya çıkar (3). Azospermi, semen sıvısında, sperm yokluğu ile ilgili obstrüktif veya non-obstrüktif anormalliklerden kaynaklanır (4). Non-obstrüktif azospermi, sperm üretimi için testis yetersizliği ile karakterizedir ve azospermik olguların %60'unu içerir (4). Non-obstrüktif azospermimin sıklığında çevresel ve genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (4). Temel genetik faktörler, kalıtsal hipotalamus-hipofiz bozuklukları, kromozomal (yapısal veya sayısal) anomaliler, genetik mutasyonlar ve polimorfizmler ve Y kromozom mikrodelesyonlarını içerir (5).

İnfertil erkeklerde spermatogenez ilişkili sorunların en sık görülen moleküler genetik nedenlerinden biri Y kromozomu mikrodelesyonları olarak kabul edilir. Sperm sayısı ml'de 5 milyonun altında olan her erkeğe Y mikrodelesyon analizi yapılması önerilir. Azospermik erkeklerde oligozoospermik erkeklerden daha yüksek Y kromozom mikrodelesyon insidansı gözlenir. Klinik olarak anlamlı mikrodelesyonlar, Y kromozomu uzun kolunda (azospermi faktörü [AZF] bölgeleri) görülmektedir (Şekil 1). Son yıllarda bildirilen, en sık delesyona uğrayan bölgeler AZF ve DAZ bölgeleri olup AZF bölgesi AZFa, AZFb ve AZFc olarak üç gruba ayrılır (6). AZF bölgelerinin delesyonları parsiyel veya komplet olabilir. En sık delesyona uğrayan bölge AZFc bölgesidir ve Y mikrodelesyonlarının %80'ini oluşturmaktadır. AZFb, AZFb+c ve AZFa+b+c ise %1-5 sıklıkta gözlenmektedir. AZFa delesyonları %0,5-4 oranıyla, bu grup arasında en nadir görülen mikrodelesyonlardır (7). AZFd bölgesi AZFb ve AZFc bölgeleri ile çakıştığı için, bu bölgenin delesyonları hafiften ağıra değişebilen oligozoospermi veya azospermi kliniği yaratabilir (8). AZF delesyonları, büyük ihtimalle inter-kromozomal tekrar dizilerinin yeniden düzenlenmesi sırasında oluşmaktadır. Bu mikrodelesyonlar, erkek infertilitesinin Klinefelter sendromundan sonra ikinci en sık nedenidir (9). Y mikrodelesyonu sperm değerleri normal olan erkeklerde görülmemektedir, mikrodelesyon saptanan olgular azospermiktir veya sperm sayısı genellikle ml'de 2 milyonun altındadır. Erkek infertilitesinde genetik analiz yapmak için The European Association of Urology (EAU) ve the European Academy of Andrology (EAA) rehberleri kullanılmaktadır. Son zamanlarda, mikrodiseksiyon testikü-



Şekil 1: Y kromozomu üzerinde yer alan AZFa,b,c ve d bölgelerinin lokalizasyonu.

ler sperm ekstraksiyonu (microTESE) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) işlemleri, AZF mikrodelesyonları olan non-obstrüktif azospermik veya ağır oligozoospermik erkeklerde başarılı gebelik oranlarını arttırmıştır (10).

Çalışmamızın amacı, Trakya Bölgesi'nde nedeni açıklanamayan, non-obstrüktif azospermik veya oligozoospermik infertil erkek olgularda, kromozomal anomalilerin ve Y mikrodelesyonlarının sıklığını araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2011-2019 yılları arasında nedeni açıklanamayan interfilite tanısı ile Trakya Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi Polikliniği'ne müracaat eden, non-obstrüktif azospermik veya oligozoospermik 446 infertil erkek olgu dahil edildi. Poliklinik değerlendirmesi sırasında, tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Tüm olgulardan heparinli tüpe alınan periferik venöz kan örneklerinden karyotip analizi için lenfosit hücre kültürleri yapıldı. Standart protokole göre yüksek çözünürlüklü (450-550) G Bantlama tekniği ile boyanarak elde edilen metafaz plaklarında kromozom analizi yapıldı.

EDTA'lı tüpe alınan periferik venöz kan örneklerinden EZ1 DNA izolasyon kit [Qiagen, Hilden, Germany] kullanılarak Genomik DNA izolasyonu yapıldı. İzole edilen DNA örneklerinin kalite kontrolleri NanoDrop [ThermoFisherScientific, Waltham, MA] cihazı kullanılarak yapıldı ve 1,8-2,0 arasındaki A260/280 değerleri kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen 446 infertil olgudan 361 olguya (Mart 2011-Ağustos 2018) Y Kromozom Mikrodeseleasyonu taraması için 14 bölge içeren [AZFa (Sy84, Sy86, AZFa (Prox2); AZFb (SY127, Sy133, Sy134, RBMY); AZFc (Sy157, Sy254, Sy255); AZFd (Sy152, Sy153); SRY, AMLXY] GML Y Kromozom Mikrodeseleasyon tespit kiti v.4.0 (Altendorf, Switzerland), 85 olguya (Eylül 2018'den itibaren) ise 20 bölge içeren [AZFa (Sy88, Sy82, Sy83, Sy84, Sy86, Sy1065), AZFb(Sy153, Sy121, Sy127, Sy105, Sy134, Sy143), AZFc (Sy255, Sy254), AZFc gr/gr (Sy1191, Sy1291); SRY (Sy14), Y Teminal (Sy160), ZFY/ZFX, AMLXY] GML Y Kromozomu delesiyonu extended kiti kullanılarak protokole uygun olarak multiplex PCR yapıldı. Polimeraz Zincir Reaksiyonu için 3X32 ProFlex™ cihazı kullanıldı (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Floresan işaretli ampikonlar kapiller elektroforez ile fragment analizi yapıldı (Applied Biosystems 3130xlGenetic Analyzer, AppliedBiosystems, USA). Elde edilen fragmentler GeneMapper® v5,0 yazılım programı kullanılarak analiz edildi.

## BULGULAR

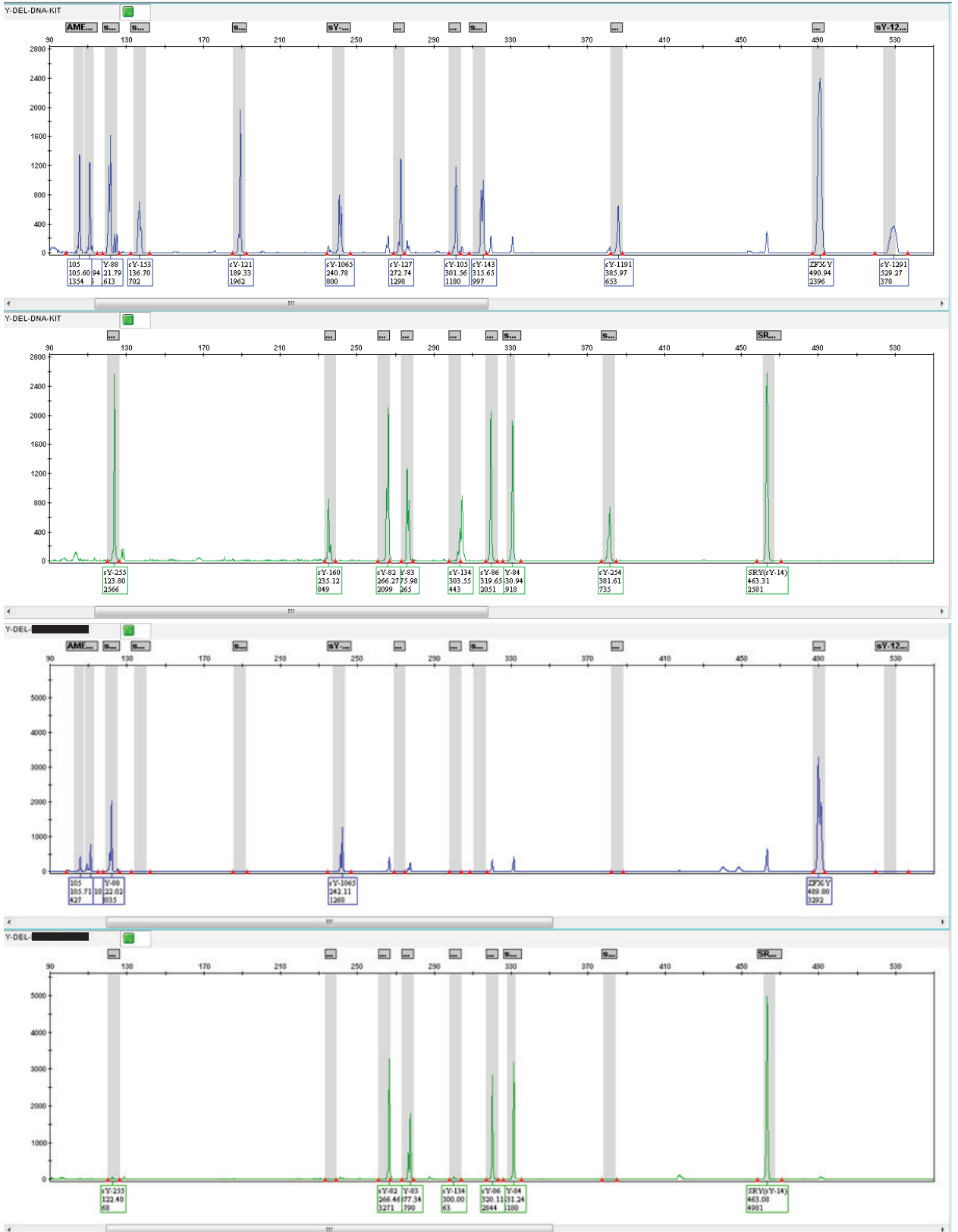
Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ortalaması 33,57 (en düşük 19, en yüksek 48) olarak saptandı.

Toplam 446 infertil erkek olgunun dahil edildiği çalışmamızda 19 olguda (%4,26) Y kromozomu mikrodeseleasyonları saptandı (Tablo 1, Şekil 2). Olguların 11'i azospermik, 8'i oligozoospermik olarak tetkik edilmişti. Ek olarak Y kromozomu mikrodeseleasyonu saptanan 19 olgunun 5'inde kromozom anomalisi saptandı. Bu anomaliler; iki olguda 45,X/46,X, del(Y)(q11.23), bir olguda 46,X,der(Y), bir olguda SRY+46,XX ve bir olguda t(6;9) idi (Tablo 1).

Y kromozom mikrodeseleasyonu saptanmayan 427 olgunun 213'ü oligozoospermi, 203'ü azospermi ve 11 olgu astenozoospermi ve/veya teratozoospermi nedeni ile tetkik edilmişti. Dört yüz yirmi yedi olgunun 75'inin kromozom analizi sonuçlarına ulaşamadı. Üç yüz elli iki olgunun 35'inde (%9,94) Klinefelter sendromu, 1'inde (%0,28) mozaik Klinefelter sendromu (47,XXY[3]/46,XY[54]), 3'ünde (%0,85) Robertsonian translokasyon taşıyıcılığı, 1'inde (%0,28) resiprokal translokasyon taşıyıcılığı [46,XY,t(9;11)(q22;q23)] saptandı.

**Tablo 1:** Çalışmamızda Y mikrodeseleasyonu saptanan olguların mikrodeseleasyon bölgeleri ve kromozom analizi sonuçları.

Olgu	Yaş	Endikasyon	Kromozom analizi sonucu	Y mikrodeseleasyonu bölgeleri
AB	29	Azospermi	45,X[5]/46,X,del(Y)(q11.23)[45]	AZFb(sY125,sY127,sY134)+AZFc(sY254,sY255)
Zİ	35	Azospermi	46,XY	AZFc(sY254,sY255)
TA	24	Azospermi	46,XY	AZFb, AZFd, AZFc
HÇ	39	Azospermi	46,X,der(Y)	AZFa, AZFb, AZFc [SRY (+)]
RŞ	39	Azospermi	46,XX (FISH: SRY +)	AZFa, AZFb, AZFc [SRY (+)]
VT	33	Azospermi	45,X[45]/46,X,del(Y)(q11.23)[5]	AZFb,AZFc [SRY (+)]
RÖ	51	Azospermi	46,XY	AZFc [SRY (+)]
TÖ	34	Azospermi	46,XYqh-	AZFd,AZFc[SRY (+)](sY152+153+157+254+255)
CÇ	32	Azospermi	46,XY	AZFd,AZFc[SRY (+)](sY152+153+157+254+255)
AK	30	Azospermi	46,XY	AZFd,AZFc[SRY (+)](sY152+153+157+254+255)
ÖÖ	33	Azospermi	46,XY	AZFd,AZFc[SRY (+)](sY152+153+157+254+255)
AD	30	Oligospermi	46,XY	AZFc gr/gr (sY1291)
YA	35	Oligospermi	46,XY	AZFc
BG	38	Oligospermi	46,XY	AZFb kısmi (sY-153) + AZFc gr/gr (sY1191)
MK	31	Oligospermi	46,XY	AZFc
EG	38	Oligospermi	46,XY	AZFb, AZFc, AZFc gr/gr (sY1191-sY1291)
ŞK	22	Oligospermi	46,XY	AZFb kısmi (sY134) + AZFc (sY254, sY255)
BD	31	Oligospermi	46,XY,t(6;9)(q12;p21)	AZFb kısmi (sY-153) + AZFc gr/gr (sY1191, sY1291)
RM	36	Oligospermi	46,XY	AZFc gr/gr (sY1291)



**Şekil 2:** Y kromozomu mikrodelsiyonu saptanmış bir olguya ait analiz görüntüsü. Olguda AZFb+c+c gr/gr delesiyonu saptanmıştır. Üstte yer alan 2 görüntü kontrol kitine ait, altta yer alan 2 görünütü, Y mikrodelsiyonu saptanan olguya aittir.

## TARTIŞMA

Non-obstruktif azoospermi veya oligozoospermi tanısı almış, yaklaşık 8 yıllık sürede tarafımıza müracaat eden 446 olgunun dahil edildiği bu retrospektif çalışmamızda, olguların kromozom analizi ve Y mikrodelesyon analizi sonuçları değerlendirildi. Y kromozomuna ait mikrodelesyonlar, Klinefelter sendromundan sonra ikinci sık erkek infertilitesi sebebidir ve %2-50 arasındaki sıklıklarda bildirilmektedir (11,12). Y kromozom mikrodelesyonlardaki prevalans değişikliklerinin etnik ve bölgesel farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (13). Ek olarak, AZF mikrodelesyonlarındaki fenotipik heterojenite ve gen ekspresyonu değişiklikleri, genetik modifikasyonlara sebep olan çevresel faktörler, değişken penetrans veya Y kromozomundaki genlere otozomal homologların (3p25'teki DAZLA gibi) eşlik etmesi gibi faktörlerden kaynaklanabilir (13). Son yıllarda, Y kromozom mikrodelesyonları ile ilgili çalışmalar artış göstermiştir. AZFc bölgesindeki mikrodelesyonlar yüksek bir frekansla öne çıkmakta ve infertil erkeklerin yaklaşık %60'ında saptandığı bildirilmektedir (14). AZFc bölgesinde birkaç aday fertilitate geni keşfedilmiştir. AZFc delesyonunun neden bu kadar sık olduğu hala açık değildir, ancak bu bölgedeki genlerin tekrar bölgelerinden kaynaklanabileceği öngörülmektedir. AZFc delesyonu olan erkeklerin sperm üretebildikleri, ancak bazı olguların seminifer tübüllerinin içinde sperm üretimi bulunmadığı ileri sürülmüştür (15). AZFa bölgesinin mikrodelesyonu nispeten nadir olmakla birlikte, AZFb bölgesinin mikrodelesyonu tek başına veya AZFc bölgesinin mikrodelesyonu ile birlikte daha yaygındır.

Non-obstruktif azoospermik ve oligozoospermik infertil erkek olgularda, sperm elde edilebilmesi için yardımcı üreme tekniklerinden mikroTESE gibi yöntemlere yönlendirilmektedir. MikroTESE başarısını artırabilmek için, işlem öncesi AZF mikrodelesyonlarının araştırılması önerilmektedir (16). Sperm elde etme ihtimali AZFc delesyonları için %50 olarak görülürken, AZFa ve AZFb delesyonlarında sperm elde etme ihtimalinin bulunmadığı bildirilmesine rağmen, kısmi AZFa delesyonu olan erkeklerde spermatozoa elde edildiği bildirilmiştir (17). AZFb delesyonlarının genellikle mayoz bölünme sırasında olgunlaşmayı durdurmaya neden olduğu rapor edilmiştir (18). AZFc bölgesinin delesyonu hipospermatogenezden spermatogenezde arreste ve Sertoli-cell only (SCO) sendromuna kadar değişen fenotiplere neden olur. AZFb/b+c'deki büyük delesyonlar ciddi spermatogenezde yetersizliklerden sorumludur (19). AZFa, AZFb ve AZFb+c delesyonları, azoospermik olgularda oligozoospermik olgulara göre daha fazla bulunmaktadır. Çalışmamızda da en sık delesyona uğrayan bölge, literatürle uyumlu olarak AZFc bölgesiydi. Çalışmamızda Y kromozom mikrodelesyonlarının tümü AZFc bölgesini kapsıyordu. Literatürde AZFc delesyonu, %51,3 en yüksek sıklıkla Totonchi ve ark'ları (20) tarafından bildirilmiştir. Türkiye'de büyük bir

vaka grubunda yapılan çalışmada, 1364 non-obstruktif azospermi veya oligospermisi olan infertil erkeklerde Y mikrodelesyonu %7,7 sıklıkta saptanmıştır ve en sık AZFc bölgesinin delesyonu görülmüştür (21).

Y kromozom mikrodelesyonu olan olgularda yaşla birlikte spermatogenezde bir azalma olduğu düşünülmektedir. Pozitif testis biyopsisi olan azoospermik erkekler genellikle negatif sonuçlara sahip olanlardan daha gençtir (22). Çalışmamızda, AZFc delesyonu olan oligozoospermik ve azoospermik olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Gonozomal kromozomlardaki mozaisizmler (45,X/46,XY veya 47,XXY/46,XX), sıklıkla Y kromozom mikrodelesyonları ile birlikte tespit edilmiştir (23); fakat spermatogenez yetersizliğine sebep olan primer durumun hala Y kromozom mikrodelesyonlarından mı yoksa kromozomal anomalilerden mi kaynaklandığı net olarak bilinmemektedir. Y kromozomu ile otozomal kromozomlar arasındaki translokasyonlar nadir görülür (24). 45,X/46,X,del(Y) ve mozaikleri, 47,XX,del(Y)(q11)/46,XX ya da 46,X,del(Y)(q?),del(Y) kromozom kuruluşları ise erkek infertilitesinde sık karşılaşılan durumlardır (24). Y kromozomunu içeren translokasyonlar erkek infertilitesi ile ilişkili olarak bildirilmiştir ve iki yolla açıklanabilir: 1- AZF bölgesi mikrodelesyonlar, yeniden düzenlenmeler veya kromozomun tamamının kaybı sebebiyle etkilenebilir. 2- X-Y eşleşmesindeki defektler, mayoz hatalarına sebep olup spermatogenezde arreste sebep olabilir (25). 46,X,Yqh- karyotipi, kromozomal polimorfik bir varyanttır ve genellikle normal kabul edilir (26). Çalışmamızda, infertil erkek olgularda Y kromozom mikrodelesyonlarına eşlik eden kromozom anomalilerini yüksek olarak (%31,5) saptadık. Y kromozomu ile otozomal bir kromozomun translokasyonu, literatürde de nadir bildirilmiş olmakla birlikte, çalışmamızda bu bilgiyle uyumlu olarak, Y kromozomu ve otozomal bir kromozomun translokasyonu saptanmadı. Olgularımızda saptanan diğer sitogenetik anomaliler literatür frekansları ile uyumlu olarak saptandı (11). Balkan ve ark. 80 infertil olguda %11,2 oranında kromozom anomalisi bulduklarını bildirmişlerdir (11), bu oran bizim çalışmamızdaki orana (%9,94) benzerlik göstermektedir.

46, XX, SRY (+) olgular 20.000 doğumda 1 insidansla ortaya çıkar (27). Ailesel vakalar bildirilmiş olsa da çoğu vaka sporadiktir (28). Olguların çoğunluğu (%90) SRY pozitifdir, Y kromozomunun SRY genini içeren parçasının, paternal mayoz sırasında rekombinasyon nedeniyle X kromozomuna translokasyonundan kaynaklanmaktadır (28). Bu hastalarda genellikle erkek dış genital organları ve normal virilizasyon vardır, ergenlikten önce genellikle teşhis edilmez, daha sonra infertilite, hipogonadizm, jinekomasti ve/veya küçük testislerle ortaya çıkabilir. Genellikle toplum ortalamasından daha kısa boyludurlar, normal bilişsel gelişim gösterirler (28). Laboratuvar bulguları hipergonadotropik

hipogonadizm, azospermi ve 46, XX karyotipidir. Küçük testisler, azospermi ve hipogonadizm büyük ölçüde nispeten az sayıda gen içeren ancak spermatogenez ve testosteron üretimi için gerekli olan, Y kromozomunun eksikliğinden kaynaklanmaktadır. SRY-negatif vakalarda (%10) genellikle ambiguous genitalya (belirsiz cinsiyet) ve zayıf virilizasyon görülür ve bu nedenle genellikle doğumda veya doğumdan hemen sonra teşhis edilir (28). Bu serimizde bir olgumuzda 46,XX kromozom kuruluşuna ek SRY pozitifliği saptadık. Yetişkinliğe kadar herhangi bir şikayeti olmayan olgu; ancak infertilite sebebiyle tetkik edildiğinde tanı almış oldu.

45,X/46,XY mozaikliği ise, cinsiyet gelişim bozukluklarının önemli bir komponentidir ve heterojen bir kliniğe sahiptir (29). Gonadal karyotip, mozaik hastalar arasında klinik varyasyonun belirlenmesinde özellikle önemli olmasına rağmen, kromozomal yapı genellikle periferik lenfositlerde incelenir. Gonadal farklılaşmadaki değişiklikler, bilateral çizgi görünümünden bilateral disgenetik testislere, görünüşte "normal" testislere kadar değişken olabilir, esas olarak, embriyonik gelişim sırasında gonadlardaki mozaik hücresel bileşimin bir sonucu olarak ortaya çıkar ve örneğin asimetrik bir gelişme olabilir (örneğin, bir tarafta bir çizgi ve bir disgenetik testis veya nadiren, diğer tarafta normal bir testis).

## SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamız özellikle Trakya Bölgesi'nde, kromozomal anormallikler ve AZF delesyonlarının neden olduğu erkek infertilite vakalarının bulgularını sunmaktadır. AZFa, AZFb ve AZFc bölgelerinin delesyonu anormal spermatogenez ile ilişkilidir ve AZFa ve AZFb bölgelerin tam delesyonlarında sperm elde edilme imkanı olmamasına rağmen, AZFc delesyonları veya AZFa-b kısmi delesyonları olan erkeklerin çoğunda sperm elde etme imkanı mevcuttur. Yardımcı üreme teknikleri ile çocuk sahibi olan AZF delesyonlu bireylerin, bu delesyonu erkek çocuklarına aktaracağı bilinmeli ve genetik danışmada mutlaka belirtilmelidir.

**Etik Komite Onayı:** Retrospektif çalışma olduğundan etik komite onayı alınmamıştır

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- S.Y., H.G.; Veri Toplama- D.E., S.Y., H.G.; Veri Analizi/Yorumlama-H.G., D.E.; Yazı Taslağı- S.Y., D.E.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- H.G.; Son Onay ve Sorumluluk- D.E., S.Y., H.G.; Malzeme ve Teknik Destek-D.E., H.G.; Süpervizyon- H.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was not received due to the retrospective nature of the study.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- S.Y., H.G.; Data Acquisition- D.E., S.Y., H.G.; Data Analysis/Interpretation- H.G., D.E.; Drafting Manuscript- S.Y., D.E.; Critical Revision of Manuscript-H.G.; Final Approval and Accountability- D.E., S.Y., H.G.; Technical or Material Support-D.E., H.G.; Supervision- H.G.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem* 2018;62:2-10. [CrossRef]
2. Heidary Z, Saliminejad K, Zaki-Dizaji M, Khorram Khorshid HR. Genetic aspects of idiopathic asthenozoospermia as a cause of male infertility. *Hum Fertil (Camb)* 2018;1-10. doi: 10.1080/14647273.2018.1504325. [Epub ahead of print] [CrossRef]
3. Hwang K, Yatsenko AN, Jorgez CJ, Mukherjee S, Nalam RL, Matzuk MM, et al. Mendelian genetics of male infertility. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1214:E1-E17. [CrossRef]
4. Koh E, Sin HS, Fukushima M, Namiki M. Azoospermia factor and male infertility. *Reprod Med Biol* 2010;9(3):129-37. [CrossRef]
5. Lee HD, Lee HS, Park SH, Jo DG, Choe JH, Lee JS, et al. Causes and classification of male infertility in Korea. *Clin Exp Reprod Med* 2012;39(4):172-5. [CrossRef]
6. Alimardanian L, Saliminejad K, Razi S, Ahani A. Analysis of partial azoospermia factor c deletion and DAZ copy number in azoospermia and severe oligozoospermia. *Andrologia* 2016;48(9):890-4. doi.org/10.1111/and.12527 Epub 2016 Jan 14. [CrossRef]
7. Mokánszki A, Ujfalusi A, Gombos É, Balogh I. Examination of Y-Chromosomal Microdeletions and Partial Microdeletions in Idiopathic Infertility in East Hungarian Patients. *J Hum Reprod Sci* 2018;11(4):329-36. [CrossRef]
8. Kent-First M, Muallem A, Shultz J, Pryor J, Roberts K, Nolten W, et al. Defining regions of the Y-chromosome responsible for male infertility and identification of a fourth AZF region (AZFd) by Y-chromosome microdeletion detection. *Mol Reprod Dev* 1999;53(1):27-41. [CrossRef]
9. Sciarra F, Pelloni M, Faja F, Pallotti F, Martino G, Radicioni AF, et al. Incidence of Y chromosome microdeletions in patients with Klinefelter syndrome. *J Endocrinol Invest* 2019;42(7):833-42. [CrossRef]
10. Kim SY, Kim HJ, Lee BY, Park SY, Lee HS, Seo JT. Y Chromosome Microdeletions in Infertile Men with Nonobstructive Azoospermia and Severe Oligozoospermia. *J Reprod Infertil* 2017;18(3):307-15.

11. 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. [\[CrossRef\]](#)
12. Samli H, Samli MM, Solak M, Imirzalioglu N. Genetic anomalies detected in patients with non-obstructive azoospermia and oligozoospermia. *Arch Androl* 2006;52(4):263-7. [\[CrossRef\]](#)
13. Colaco S, Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018;16(1):14. [\[CrossRef\]](#)
14. Sabbaghian M, Mohseni Meybodi A, Rafeae A, Saba S, Zamanian M, Sadighi Gilani MA. Sperm retrieval rate and reproductive outcome of infertile men with azoospermia factor c deletion. *Andrologia* 2018;50(7):e13052. doi: 10.1111/and.13052. Epub 2018 Jun 19. [\[CrossRef\]](#)
15. Gürkan H. Y kromozomu mikrodelesyonu ve fertilitiyi etkileyen Y kromozomu genleri. Çeple K, Öztürk Ş, editörler. *İnfertilite ve Genetik Yönü*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri 2019;25-31.
16. Cetinkaya M, Onem K, Zorba OU, Ozkara H, Alici B. Evaluation of Microdissection Testicular Sperm Extraction Results in Patients with Non-Obstructive Azoospermia: Independent Predictive Factors and Best Cut off Values for Sperm Retrieval. *Urol J* 2015;12(6):2436-43.
17. Kamp C, Huellen K, Fernandes S, Sousa M, Schlegel PN, Mielnik A, et al. High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell only syndrome. *Mol Hum Reprod* 2001;7:987-94. [\[CrossRef\]](#)
18. Perrin J, Metzler-Guillemain C, Karsenty G, Grillo JM, Mitchell MJ, Guichaoua MR. Meiotic arrest at the midpachytene stage in a patient with complete azoospermia factor b deletion of the Y chromosome. *Fertil Steril* 2006;85(2):494. e5-8. [\[CrossRef\]](#)
19. Longepied G, Saut N, Aknin-Seifer I, Levy R, Frances AM, Metzler-Guillemain C, et al. Complete deletion of the AZFb interval from the Y chromosome in an oligozoospermic man. *Hum Reprod*. 2010;25(10):2655-63. [\[CrossRef\]](#)
20. Totonchi M, Meybodi AM, Boroujeni PB, Gilani MS, Almadani N, Gourabi H. Clinical data for 185 infertile Iranian men with Y-chromosome microdeletion. *J Assist Reprod Genet* 2012; 29(8):847-853. [\[CrossRef\]](#)
21. Kumtepe Y, Beyazyurek C, Cinar C, Ozbey I, Ozkan S, Cetinkaya K, et al. A genetic survey of 1935 Turkish men with severe male factor infertility. *Reprod Biomed Online* 2009;18(4):465-74. [\[CrossRef\]](#)
22. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod* 2003;18:1660-5. [\[CrossRef\]](#)
23. Patrat C, Bienvenu T, Janny L, Faure AK, Fauque P, Aknin-Seifer I, et al. Clinical data and parenthood of 63 infertile and Y-microdeleted men. *Fertil Steril* 2010;93:822-32. [\[CrossRef\]](#)
24. Alves C, Carvalho F, Cremades N, Sousa M, Barros A. Unique (Y;13) translocation in a male with oligozoospermia: cytogenetic and molecular studies. *Eur J Hum Genet* 2002;10(8):467-74. [\[CrossRef\]](#)
25. Brisset S, Izard V, Misrahi M, Aboura A, Masoux S, Ferlicot S, et al. Cytogenetic, molecular and testicular tissue studies in an infertile 45,X male carrying an unbalanced (Y;22) translocation: case report. *Hum Reprod* 2005;20(8):2168-72. [\[CrossRef\]](#)
26. Gao M, Pang H, Zhao YH, Hua J, Tong D, Zhao H, et al. Karyotype analysis in large sample cases from Shenyang Women's and Children's hospital: a study of 16,294 male infertility patients. *Andrologia* 2017;49(4). [\[CrossRef\]](#)
27. Wu QY, Li N, Li WW, Li TF, Zhang C, Cui YX, et al. Clinical, molecular and cytogenetic analysis of 46, xx testicular disorder of sex development with sry-positive. *BMC Urology* 2014;14:70 [\[CrossRef\]](#)
28. Anik A, Catli G, Abaci A, Bober E. 46,xx male disorder of sexual development: A case report. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 2013;5:258-260. [\[CrossRef\]](#)
29. Andrade JG, Guerra-Júnior G, Maciel-Guerra AT. 46, XY and 45, X/46, XY testicular dysgenesis: similar gonadal and genital phenotype, different prognosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:331-4. [\[CrossRef\]](#)