

FERTİL VE İDİYOPATİK İNFERTİL ERKEKLERDE Y KROMOZOMUNDAKİ AZOOSPERMİK ETKEN GENİNDEKİ MİKRODELESYONLAR

Y-CHROMOSOME MICRODELETIONS IN THE AZOOSPERMIA FACTOR GENE IN FERTILE AND IDIOPATHIC INFERTILE MEN

Turgut YAPANOĞLU*, Ahmet Ali SANCAKTUTAR**, Yılmaz AKSOY*, İsa ÖZBEY*, İbrahim PİRİM***, Özkan POLAT***

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ERZURUM

** Muş Devlet Hastanesi, MUŞ

*** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Anabilim Dalı, ERZURUM

ABSTRACT

Introduction: In this study, the relation of AZF microdeletions in Y chromosome with the hormone and sperm parameters was investigated in severe male infertility.

Materials and Methods: The study was carried out at Urology and Genetics departments of Medical Faculty of Ataturk University. Fifty infertile men as the patient group and 10 fertile men as the control group were included into the study. Testes volumes of the patients were determined by Prader orchidometer. Serum free testosterone (fT), total testosterone (tT), prolactin (PRL), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and estradiol (E2) levels were measured in the hormone laboratory. The genetic investigation was done with polimerase chain reaction (PCR) method at the Department of Genetics. The semen samples were examined under light microscope according to WHO criteria. The subjects were divided into four groups in terms of sperm parameters. The first group comprised azoospermic (n=30), the second group severe oligospermic (1-5 million/mL sperm n=10) and the third group mild oligospermic (5-15 million/mL sperm n=10) patients. Ten normospermic men were included as control group. Statistical analysis of the parameters were done with Many-Whitney U, Kruskal Wallis and chi-square tests.

Results: Microdeletion on Y chromosome was detected in 7 of 60 cases (6 from azoospermic group and 1 from severe oligospermic group). No microdeletion in Y chromosome was detected in the fertile and mild oligospermic groups. The deletion rate was 11.66% in all cases, 14% in the infertile group, 20% in the azoospermic group and 10% in severe oligospermic group. There were significant relations between AZF positivity with sperm count and FSH levels. Microdeletion rate increased as the sperm number decreased (p=0.018). There was significant correlation between serum FSH levels and AZF microdeletion positivity (p=0.001). There was not any significant relationship between the presence of AZF and testes volumes, serum E2, LH, PRL and T levels.

Conclusion: We suggest that AZF microdeletions should be studied in azoospermic and severe oligoasthenozoospermic patients.

Key words: Infertility, Genetics, Microdeletion, Azoospermia factor gene

ÖZET

Bu çalışmamızda idiyopatik infertilite erkek hastaların semen analizleri, hormon değerleri, testis volümleri ile Y kromozomu üzerindeki AZF bölgesinde görülen mikrolelesyonlar arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Çalışmamıza kliniğimize infertilite nedeni ile başvuran 50 hasta ile kontrol grubu olarak aldığımız 10 fertil hasta alındı. Hastalar sperm ölçütlerine göre 4 gruba ayrıldı. Birinci grubu 30 azoospermik hasta oluştururken ikinci ve üçüncü grubu sırasıyla 10 ağır oligozoospermik ve 10 hafif oligozoospermik hasta oluşturdu. Dördüncü grup ise 10 fertil hastadan oluşturuldu. Hastaların hepsinin serum total testosteron (tT), serbest testosteron (sT), prolaktin (PRL), folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) ve estradiol (E2) değerleri ile testis volümleri değerlendirildi. Ayrıca bütün hastalara karyotip tayini ve Y kromozomundaki AZF bölgesinde mikrolelesyon değerlendirilmesi yapıldı.

Altmış hastanın 7'sinde mikrolelesyon tespit edildi. Bu delesyonların 6'sı azoospermik, 1'i oligozoospermik grupta idi. Fertil grupta ve hafif oligozoospermik grupta mikrolelesyon tespit edilmedi. AZF pozitifliği ile sperm sayısı (p=0.018) ve FSH düzeyleri (p=0.001) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken, AZF varlığı halinde testis volümleri, E2, FSH, LH, PRL, tT ve sT düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p>0.05).

Dergiye Geliş Tarihi: 29.01.2007

Yayına Kabul Tarihi: 23.10.2007 (Düzeltilmiş hali ile)

Çalışmamızda AZF mikrolelesyonları azoospermik ve ağır oligozoospermik hastalarda saptandı. Hafif oligozoospermik ve normospermik hastalarda AZF mikrolelesyonları saptanmadı. Dolayısıyla mikrolelesyon araştırılması sadece azoospermik ve ağır oligozoospermik hastalarda yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Infertilite, Genetik, Mikrolelesyon, Azoospermia etken geni

GİRİŞ

İnfertilite, eşlerin hiçbir korunma yöntemi uygulamadan en az bir yıllık düzenli cinsel ilişkide bulunmalarına karşın çocuk sahibi olamamaları olarak tanımlanır. Evli çiftlerin yaklaşık %10-15'inde infertilite ile ilgili sorunlar yaşanır. Buna neden olan etkenlerin %40'ı yalnız erkeğe, %40'ı yalnız kadına, %20'si ise her iki eşe aittir. Bu nedenle infertilitenin en az %50'sinde erkek etkeni vardır¹.

İnfertil erkeklerin yaklaşık %20-40'ında herhangi bir etiyolojik neden saptanamaz. Bu grup idiyopatik infertilite olarak adlandırılır². İdiyopatik infertilitede genetik patolojilerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu genetik patolojiler, öncelikle karyotip bozuklukları (yapısal ve sayısal anlamda), otozomal kromozom mutasyonları ve Y kromozom mikrolelesyonları diye üçe ayrılır. Mikrolelesyonlarla ilgili çalışmalar Tiopolo ve Zufferdi'nin Y kromozomunun uzun kolunda bulunan bir bölgenin sperm üretimi ile ilgili olduğunu bulmaları ve bu bölgeyi azoospermik etken (AZF) bölgesi olarak adlandırmaları ile başladı³. Daha sonraki çalışmalarda bu bölgede dört değişik gen lokusunun olduğu saptandı ve bu bölgeler AZFa, AZFb, AZFc, AZFd olarak isimlendirildi⁴. Birçok araştırma Yq11 mikrolelesyonları ile spermatogenetik defektler arasında bir ilişkinin varlığını ortaya koymuştur. Mikrolelesyonların ise en çok AZFc ve AZFb'de olduğu gösterilmiştir⁵.

Geçmişte idiyopatik infertilitesi olan hastalar çocuk sahibi olamazken, günümüzde testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve intrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) ile çocuk sahibi olabilmektedirler. Bu yöntemler fertilitiyi artırırken, aynı zamanda doğacak erkek çocuklardaki Y kromozom mikrolelesyonlarını da artırmaktadır⁶. Bundan dolayı TESE ve ICSI yöntemlerinden önce mikrolelesyonların tespit edilerek hastaya genetik danışmanlık verilmesi yaygın olarak kabul görmektedir.

Bu çalışmada idiyopatik infertilitesi olan erkek hastalarda sperm sayılarına göre sınıflandırıldıktan sonra, tespit edilen mikrolelesyonların serum estradiol (E₂), lüteinizan hormon (LH), folikül

stimüle edici hormon (FSH), prolaktin (PRL), serbest testosteron (sT), total testosteron (tT) düzeyleri ve testis volümleri arasında olabilecek ilişkiyi kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif çalışmaya, Mart 2003 ile Mayıs 2005 tarihleri arasında infertilite nedeniyle kliniğimize başvuran 50 erkek hasta ile kontrol grubu olarak da son iki yılda çocuk sahibi olmuş 10 fertil hasta alındı. Hastalara, yapılacak işlemler ile ilgili gerekli bilgiler verilerek onayları alındıktan sonra, fiziksel inceleme yapıldı ve tüm hastaların tam idrar analizi, serum BUN, kreatinin, glikoz, karaciğer işlev testleri, hemogram sayımı, serum sT, tT, PRL, E₂, FSH, LH düzeyleri çalışıldı. Semen analizleri WHO kriterlerine göre değerlendirildi ve en az üç kez tekrarlandı⁷. Testis volümleri prader ordidometri ile ölçüldü.

Çalışmaya alınan 50 infertil hasta ve 10 fertil erkek semen analizlerine göre dört gruba ayrıldı. Birinci grupta 30 azoospermik hasta, ikinci grupta 10 ağır oligozoospermik hasta, üçüncü grupta 10 hafif oligozoospermik hasta ve dördüncü grupta ise 10 normospermik erkek vardı (Tablo 1). Hikaye, fiziksel inceleme ve laboratuvar incelemeleri ile infertilite nedeni saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. Yalnızca idiyopatik infertil hastalar çalışmaya alındı.

Karyotip tiplemesi ve daha sonra DNA izolasyonu sağlanarak Y kromozom delesyonları araştırıldı. Bu çalışma iki aşamada gerçekleştirildi. Birinci aşamada konvansiyonel sitogenetik analiz yapıldı. Bunun için periferik kan örnekleri venöz kandan 0,1 ml heparin çekilmiş bir enjektöre 2-3 ml olarak alındı. Alınan kanın, steril koşullarda, 72 saatlik kapalı hücre kültürleri yapıldı, 37°C'ye ayarlı kuru etüvde 72 saat inkübe edildi, 72 saatlik hücre kültürüne süre bitimine 1,5 saat kala Colcemide (Demecolcine; Seromed)'den 0,1 µg/ml olacak şekilde eklendi. Bu işlem esnasında santrifüj basamağında tüpler 600 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Giemsa-tripsin bantlama yöntemi kullanılarak karyotip analizi yapıldı. Daha sonra mikrole-

Y KROMOZOMUNDAKİ AZOOSPERMİK ETKEN GENİNDEKİ MİKRODELESYONLAR
(*Y-Chromosome Microdeletions in The Azoospermia Factor Gene*)

lesyon tespit aşamasına geçildi. DNA izolasyonu için kolon yöntemi kullanıldı. DNA izolasyonundan sonra polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle Y kromozomundaki AZF genindeki a, b, c lokusları mikrolelesyon varlığı yönüyle incelendi⁸.

Veriler normal dağılım göstermedikleri için istatistiksel analiz yöntemi olarak nonparametrik testler kullanıldı. İki den fazla grubun karşılaştırılması için Kruskal Wallis testi, iki grubun karşılaştırılması için ise Mann-Whitney U Testi, kategorik değişkenlerin analizinde ise ki-kare testi kullanıldı. $p < 0,05$ olması durumunda fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaşları 22 ile 38 arasında değişmekteydi (ortalama:29.2) idi. Gruplar arasında yaş

ortalaması için anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Gruplar arasında serum hormon düzeyleri, testis volümleri ve semen analiz ölçütleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Genetik değerlendirilmede ise; 7 hastada AZF mikrolelesyonu saptandı. Bu hastaların 6'sı azoospermik, 1'i ağır oligozoospermikti. Hafif oligozoospermik 10 hastada ve normospermik 10 erkekte Y kromozomunda AZF mikrolelesyonları saptanmadı. Mikrolelesyon oranı tüm hastalar için % 11.66, infertil 50 hasta için %14, ağır oligozoospermik 10 hasta için %10 ve azoospermik 30 hasta için %20 olarak hesaplandı. Yani sperm sayısı azaldıkça AZF mikrolelesyon oranı artmıştır (Tablo 3). Gruplar arası yapılan istatistiksel çalışmada fark anlamlı bulundu ($p = 0.018$).

Tablo 1. Hastaların semen analiz sonuçlarına göre sınıflandırılması

Grup numarası/n	Ortalama yaş (yıl)	Spermiyogram ölçütü	Spermiyogram değeri
I/30	33.2	Azoospermik	Sperm yok
II/10	31.5	Ağır oligozoospermik	0-5 milyon/ml arası
III/10	35	Hafif oligozoospermik	5-15 milyon/ml
IV/10	34.6	Kontrol grubu	Normospermi

Tablo 2. Hormon düzeyleri, testis volümleri ve semen ölçütleri arasındaki ilişki

	Azoospermi	Ağır Oligospermi	Hafif Oligospermi	Normospermi (Kontrol)	Anlamlılık düzeyi (p)
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama ±SS	
E ₂ (pg/mL)	28,24±26,28	39,5±63,45	20,0±0,01	20,50±1,58	0.6
FSH (mIU/mL)	12,8±10,22	8,6±5,43	7,19±4,43	8,15±1,73	0.64
LH (mIU/mL)	6,21±4,45	4,9±2,52	4,650±1,80	5,20±1,23	0.34
Pro (ng/mL)	8,7±5,2	9,4±5,9	7,6±4,1	10,5±2,1	0.19
tT (ng/mL)	441,3±168,33	454,8±266,4	396,9±154,9	358,8±105,9	0.5
fT (pg/mL)	36,71±107,26	12,55± 6,03	14,640±4,88	18,46±6,54	0.27
Sağ testis volümleri (mL)	14±2,1	20±2,52	22±1,81	28±3,25	0.18
Sol testis volümleri (mL)	16±2,19	18±2,32	20±1,82	26±2,76	0.63

Semen analiz sonuçlarına göre dört grupta incelenen, hastaların hormon düzeyleri ve testis volümleri bakımından fark saptanmadı. SS: Standart sapma

Tablo 3. Sperm sayılarına göre AZF mikrolelesyon varlığı

	AZF negatif		AZF pozitif		Gruplar arası p değeri
	Sayı	%	Sayı	%	
Azoospermi (n=30)	24	80,0	6	20,0	
Ağır Oligospermi (n=10)	9	90,0	1	10,0	
Hafif Oligospermi (n =10)	10	100,0	0	0	
Normospermi (n=10)	10	100,0	0	0	
Toplam (n=60)	53	88,3	7	11,7	0.018

AZF'nin pozitif veya negatif olması, dağılım bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 4. AZF delesyonu olup olmamasına göre hormon değerleri ve testis volümlerinin karşılaştırılması

	AZF negatif		AZF pozitif		p değeri
	N	Ortalama±SS	n	Ortalama±SS	
E ₂ (pg/mL)	53	26,51±30,92	7	34,614±37,9985	0,9
FSH (mIU/mL)	53	9,243±7,32	7	19,514±8,4474	0,001
LH (mIU/mL)	53	5,431±3,5241	7	6,657±2,7024	0,2
Pro (ng/mL)	53	9,375±3,125	7	10,658±5,112	0,3
tT (ng/mL)	53	413,30±180,324	7	491,29±140,025	0,2
fT (pg/mL)	53	27,034±80,7196	7	17,871±19,8213	0,4
Sağ testis volümü (mL)	53	20±2,2	7	19±2,8	0,056
Sol testis volümü (mL)	53	19±2,2	7	17,1±2,9	0,059

AZF pozitif veya negatif olması ile yalnız FSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

AZF pozitif 7 hastanın mik rodelesyon bölgelerine baktığımızda toplam 12 adet delesyon gözlenmiştir. Azoospermik grupta AZFb, AZFc ve AZFa bölgesinde sırasıyla 5, 4 ve 2 adet mik rodelesyon saptanmıştır. En sık defektif bölge AZFb'dir. AZFa ise en az görülen mik rodelesyon alanıdır. Ağır oligozoospermik bir hastada görülen delesyon AZFc bölgesindedir. Ancak tüm infertil hastaların değerlendirilmesinde ise 12 delesyonun 5'i AZFb'de ve 5'i de AZFc'de görülüp delesyonların AZFb ve AZFc'de eşit oranlarda ortaya çıktığı görüldü. Beş hastada AZFb mik rodelesyonu tespit edildi. Bunların 2'si pür AZFb delesyonuydu. Diğer iki AZFb delesyonu, AZFa+c ile kombineydi. Bir hastada ise AZFb delesyonu yalnız AZFc ile beraber idi. AZFc delesyonları hastalarda 5 kez saptandı. Bunlardan 2'sinde AZFc delesyonu pür olarak bulunurken, 2 hastada ise AZFa+b ile kombineydi. Diğer bir AZFc delesyonu ise sadece AZFb ile beraberdi. AZFa mik rodelesyonu ise iki hastada saptandı ve her ikisinde de AZFb+c ile kombineydi. Pür AZFa delesyonu saptanmadı.

AZF mik rodelesyonu tespit edilen ve edilme-yen hasta grupları, hormon değerleri ve testis volümleri karşılaştırıldı (Tablo 4). AZF negatif ve pozitif olan hastaların serum hormon düzeyleri ve testis volümleri arasında serum FSH düzeyi hariç diğer ölçütlerdeki ortalama değerler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. FSH için p değeri 0.001 iken diğer ölçütlerin p değerleri >0.05 idi. AZF mik rodelesyonu olan hastalarda serum FSH düzeyinin anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edildi.

TARTIŞMA

Erkek infertilitesinin etiyojisinde çeşitli nedenler olmasına karşın, bir grup infertilitenin eti-

yolojisi açıklanamaz. İdiyopatik infertilite olarak adlandırılan bu grupta genetik etkenler etkilidir. Genetik etkenler arasında Y kromozonunun uzun kolundaki mik rodelesyonlar ilk sırada yer almaktadır⁹. İdiyopatik azoospermide %15-20, idiyopatik oligozoospermide %7-10 oranında genetik etkenler rol oynamaktadır^{2,9}. Bundan dolayı idiyopatik oligozoospermi ve idiyopatik azoospermisi olan hastalar genetik yönden araştırılmalıdır.

Yayınlarda mik rodelesyonların görülme insidansı hakkında çok değişik oranlar verilmektedir. Bu farklılığın önemli bir nedeni, büyük olasılıkla çalışmaya alınan grupların heterojen olmasına bağlıdır. Çalışmalar arasında en çok göze çarpan farklılık, normospermik hastaların bazı çalışmalara alınıp bazılarında ise alınmamasıdır. Örneğin mik rodelesyon oranını düşük bulan Vander Van ve ark¹⁰ yaptığı çalışmada toplam 204 hastanın 33'ünü normospermik grup oluştururken, Foresta ve ark¹¹ yaptığı çalışmada 18 hasta içinde hiç normospermik hasta bulunmamaktadır. Yine Reijo ve ark¹² çalışmaya aldıkları tüm hastalar oligozoospermiktir. Mik rodelesyon oranlarının her çalışma için farklı görülmesinin diğer nedenleri arasında hastaların çalışmaya alınma kriterlerinin her çalışma için detaylı belirtilmemiş olması yer almaktadır. Hastaların klinik verileri, androlojik hikayeleri, hormonal değerlerinin bildirimi kısıtlıdır¹³. Ayrıca semen analiz değerleri, aynı hastada zaman zaman değişkenlik gösterebileceğinden farklı sonuçlara yol açabilmektedir. Hastaların idiyopatik gruba dahil olup olmadıkları da kesin değildir. Çünkü bazı çalışmacılar varikozel veya inmemiş testis olgularını da idiyopatik gruba katarak çalışmalarını yapmışlardır¹⁴.

Çalışmamızda AZF mikrodelesyon oranları ile sperm sayısı arasında ters bir ilişki saptanmıştır. Yani sperm sayısı azaldıkça mikrodelesyon oranı artmaktadır. Bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0.018$). Yayınlardaki çalışmalarda da azoospermik ve ağır oligozoospermik hastalarda delesyonların belirgin oranda arttığı tespit edilmiştir. Bu artışın azoospermik grupta, ağır oligozoospermik gruba oranla daha fazla olduğu görülmüştür¹³.

Hafif oligozoospermik ve normospermik hastalarda mikrodelesyon saptanmamasına karşın, yayınlarda fertil erkeklerde de %0.7 oranında mikrodelesyonlar saptandığına dair bilgiler yer almaktadır. Bunlar genelde parsiyel delesyonlar şeklindedir¹⁴. Çalışmamıza yalnızca 10 fertil erkek alınmış ve hiçbirinde AZF mikrodelesyonu saptanmamıştır.

Pür AZFa delesyonları çok ender olarak saptanır ve genelde ağır oligozoospermik hastalarda görülür^{15,16}. Çalışmamızda ise azoospermik olan 7 hastanın ikisinde AZFa delesyonu tespit edildi, ancak bu delesyonlar da AZFb ve AZFc ile kombineliydi. Pür AZFa delesyonu saptanamadı. Dolayısıyla AZFa'nın AZFb ve AZFc ile kombine olup hastaların azoospermik olması da yayınlarla uyumludur.

AZFc delesyonu olan hastalarda TESE ile sperm elde etme şansı %50'dir. AZFb delesyonu olan hastaların testis biyopsilerinde spermatositik duraklama tanımlanmıştır¹⁶. Kent-First ve ark¹⁴ ise AZFb'li hastalarda histopatolojik olarak matürasyon duraklaması sıklıkla rapor etmiştir. Girardi ve ark⁶ ise AZFb'nin spermatositik duraklama ile olan ilişkisini ortaya koymuştur. Aynı araştırmacı grup, farklı çalışmalarında AZFb ve AZFc arasında AZFd olarak isimlendirilen bir bölgeyi daha saptamıştır. Bu delesyonları normospermi veya oligozoospermi ile beraber giden anormal morfolojili spermle ilişkisini göstermişlerdir.

Yayınlarda en sık rastlanan delesyon tipi AZFc ve AZFb'dir^{17,18}. Bu oranlar bizim çalışmamızla da desteklenmiştir.

Zaman içinde progresif olarak sperm sayıları azalan oligozoospermik hastalarda AZFc delesyonu önem kazanmaktadır¹⁸. Sekonder infertiliteye de yol açabilmesi yönüyle bu hastalara ilerleyen zamanlarda yardımcı üreme teknikleri uygulanabileceği düşüncesiyle bir an önce kriyoprezervasyon

önerilmelidir. Çalışmamızda hastalarımızın tamamı primer infertil olduğu için böyle bir yönlendirme yapılmamıştır.

İster kombine ister tek başına olsun, AZFb delesyonu varlığı, TESE için kötü prognoz nedenidir. AZFb'deki patoloji, ilgili fenotip farklılaşmasının spermatosit veya spermatid gibi çok erken basamaklarda duraksamasıdır¹⁹. TESE yapılan 181 hastanın 11'inde AZFb bölgesini kapsayan mikrodelesyonu saptandığı, hastaların hiçbirinde TESE ile sperm bulunamadığı rapor edilmiştir²⁰. Pür AZFb delesyonu veya geniş tabanlı AZF delesyonları varlığında TESE ile matür spermatozoa elde etme şansı hemen hiç yoktur¹⁹. Buradan hareketle biz de AZFa+b+c delesyonu olan iki hastamıza ve pür AZFb delesyonu mevcut bir hastamıza bu yönde bilgilendirme yaparak, fazla beklenti içerisine girmemelerini sağladık.

Çalışmamızda yüksek serum FSH düzeyleri ile mikrodelesyonlar arasında ilişki olduğu saptanmıştır ($p=0.001$). Buna karşılık mikrodelesyonlarla serum T, LH, PRL ve E₂ düzeyleri ve testis volümleri aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yayınlarda da Danimarka kökenli yapılan iki çalışmada Kreuz ve McElreavey ile Frydelund-Larsen ve arkadaşları da tüm AZF mikrodelesyonlu hastalarda serum FSH düzeylerini yüksek bulmuşlardır^{16,20}. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise serum FSH düzeyi ile mikrodelesyon varlığı arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır¹³.

Girardi ve Mielnik'in 1997 yılında yaptığı çalışmada⁶ ve ülkemizde yapılan 28 infertil erkek hastayı içeren başka bir çalışmada²¹ sperm ölçütleri ile serum hormon değerleri ve testis volümleri arasında ilişki gösterilememiştir.

AZFa komplet mikrodelesyonlarında Sertoli cell only sendromu tip I (SCOS I) ile AZFc mikrodelesyonlarında hipospermatogenez ve Sertoli cell only sendromu tip II arasında bağlantı olduğu ve AZFb delesyonlarında spermatositik duraksama olduğu bildirilmiştir²².

Kriptoorsidizm ve varikosel, Y kromozom mikrodelesyonuyla nedensel olarak bağlantılı değildir. Ancak bazı çalışmalarda bu olgularda mikrodelesyon olabileceği bildirilmiştir. Bundan dolayı, tarama çalışmasının özellikle ICSI planlanan

hastalarda iatrojenik olarak transfere neden olmak için yapılması gereklidir^{23,24}.

AZFa ve AZFb de sperm elde etme zorluğu nedeniyle ICSI önerilmezken, AZFc mikrolelesyonlarında ise, ICSI ile çocuk sahibi olanların çocuklarında da bu delesyonların görülme şansının fazla olması nedeniyle hastalara genetik danışmanlık verildikten sonra ICSI önerilmektedir^{25,14}.

Normospermik hastalarda delesyonların olmaması, delesyonlar ile spermatogenez arasında bağlantı olduğunu göstermektedir. Ayrıca bundan daha önemlisi tüm markerlerin taranması yerine iyi seçilmiş daha az sayıda markerin tanısal amaçlı yapılması uygundur²⁶.

Sonuç olarak, idiyopatik infertil erkeklerde AZF mikrolelesyon çalışmalarının yalnızca azospermik ve ağır oligoastenoteratozoospermik olanlarda yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- **Lilford R, Jones AM, Bishop DT, et al:** Case control study of whether subfertility in men is familial. *BMJ*. 309: 570-573, 1994.
- 2- **Şamlı MM, Yılmaz E, Şamlı H, et al:** İnfertil Erkeklerde Genetik Değerlendirme: Y Kromozom Mikrolelesyonları. *Türk Üroloji Dergisi*. 28: 53-59, 2002.
- 3- **Tiepolo L, Zuffardi O:** Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet*. 28: 119-124, 1976.
- 4- **Dada R, Gupta NP, Kucheria K:** Cytogenetic and molecular analysis of male infertility: Y chromosome deletion during nonobstructive azoospermia and severe oligozoospermia. *Cell Biochem Biophys*. 44: 171-7, 2006.
- 5- **Kuo PL, Lin YH, Teng YN, et al:** Transcriptional levels of four Y chromosome-linked AZF genes in azospermic men and their association with successful sperm retrieval. *Urology*. 63: 131-136, 2004.
- 6- **Girardi SK, Mielnik A, Schlegel PN:** Submicroscopic deletions in the Y chromosome of infertile men. *Hum Reprod*. 12: 1635-1641, 1997.
- 7- **World Health Organization:** WHO Laboratory Manuel for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus interaction. Cambridge, England, Cambridge University Press,
- 8- **Mantas D, Angelopoulou R, Msaouel P, et al:** Evaluation of sperm chromatin quality and screening of Y chromosome microdeletions in Greek males with severe oligozoospermia. *Arch Androl*. 53: 5-8, 2007.
- 9- **McElreavey K, Krausz C, Bishop CE:** The human Y chromosome and male infertility. *Results Probl Cell Differ*. 28: 211-232, 2000.
- 10- **Van der Ven K, Montag M, Peschka B, et al:** Combined cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening in males undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Mol Hum Reprod*. 3: 699-704, 1997.
- 11- **Foresta C, Ferlin A, Garolla A, et al:** High frequency of well-defined Y-chromosome deletions in idiopathic Sertoli cell-only syndrome. *Hum Reprod*. 13: 302-307, 1998.
- 12- **Reijo R, Alagappan RK, Patrizio P:** Severe oligozoospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome. *Lancet*. 347: 1290-1293, 1996.
- 13- **Şamlı M, Dinçel Ç:** Erkek infertilitesinde genetik değerlendirme; Erkek Reprodüktif Sistem Hastalıkları ve Tedavisi. Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, et al: *Türk Androloji Derneği: İstanbul*. 193-208, 2004.
- 14- **Kent-First MG, Kol S, Muallem A, et al:** The incidence and possible relevance of Y-linked microdeletions in babies born after intracytoplasmic sperm injection and their infertile fathers. *Mol Hum Reprod*. 2: 943-950, 1996.
- 15- **Fujisawa M, Shirakawa T, Kanzaki M, et al:** S. Y-chromosome microdeletion and phenotype in cytogenetically normal men with idiopathic azoospermia. *Fertility and Sterility*. 76: 491-495, 2001.
- 16- **Krausz C, Forti G, McElreavey K:** The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J Androl*. 26: 70-75, 2003.
- 17- **Maurer B, Gromoll J, Simoni M, et al:** Prevalence of Y chromosome microdeletions in infertile men who consulted a tertiary care medical centre: The Munster experience. *Andrologia*. 33: 27-33, 2001.
- 18- **Maurer B, Simoni M:** Y chromosome microdeletion screening in infertile men. *J Endocrinol Invest*. 23: 664-670, 2000.
- 19- **Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, et al:** AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: Preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod*. 13: 2812-2815, 1998.
- 20- **Frydelund-Larsen L, Krausz C, Leffers H, Andersson AM, et al:** Inhibin B: A marker for the functional state of the seminiferous epithelium in patients with azoospermia factor C microdeletions. *J Clin Endocrinol Metab*. 87: 5618-5624, 2002.
- 21- **Soydan H, Avcı A, Özgök Y, et al:** Ciddi oligozoospermik ve azospermik idiyopatik infertil erkeklerde Y kromozomu mikrolelesyonu analiz sonuçları. *Türk Üroloji Dergisi*. 29: 414-423, 2003.
- 22- **Krausz C, McElreavey K:** Y chromosome and male infertility *Front Biosci*. 4: 1-8, 1999.
- 23- **Kunej T, Zorn B, Peterlin BY:** Chromosome microdeletions in infertile men with cryptorchidism. *Fertil Steril*. 3: 1559-65, 2003.
- 24- **Dada R, Gupta NP, Kucheria K:** AZF microdeletions associated with idiopathic and non-idiopathic cases with cryptorchidism and varicocele. *Assan J Androl*. 4: 259-63, 2002.
- 25- **Krausz C, Quintana-Murci L, McElreavey K:** Prognostic value of Y deletion analysis: What is the clinical prognostic value of Y chromosome microdeletion analysis? *Hum Reprod*. 15: 1431-4, 2000.
- 26- **Simoni M, Kamischke A, Nieschlag E:** Current status of the molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions in the work-up of male infertility. Initiative for international quality control. *Hum Reprod*. 13: 1764-1768, 1998.