

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**AZOOSPERMİK İNFERTİL TÜRK ERKEKLERİNDE
Y-KROMOZOM MİKRODELESYON SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI ve YORUMLANMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet ÇETİNKAYA

Tez Danışmanı:

Doç.Dr. Ali Ulvi ÖNDER

İstanbul - 2008

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**AZOOSPERMİK İNFERTİL TÜRK ERKEKLERİNDE
Y-KROMOZOM MİKRODELESYON SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI ve YORUMLANMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet ÇETİNKAYA

Tez Danışmanı:

Doç.Dr. Ali Ulvi ÖNDER

İstanbul - 2008

Teşekkür ve ithaf;

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini bize sunan, başta Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof.Dr. Armağan ÖNER olmak üzere kliniğimiz tüm öğretim üyeleri ve uzmanlarına, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve yardımcı sağlık personeline

Uzmanlık tezimle ilgili çalışmamda destek ve yardımlarını esirgemeyen tez hocam sayın Doç.Dr. Ali Ulvi ÖNDER ve çalışmanın yürütülmesinde büyük emeği olan sayın Prof.Dr. Hamdi ÖZKARA hocama teşekkür ediyorum.

Bu çalışmayı; üzerimde büyük emek sahibi olan annem ve babama, desteğini eksik etmeyen eşim Gülşah ve varlığıyla bana mutluluk veren oğlum Eren'e ithaf ediyorum.

Dr. Mehmet Çetinkaya
MAYIS 2008, İSTANBUL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. ÖZET_____	IV
II. GİRİŞ_____	1
III. GENEL BİLGİLER_____	
A. İnfertil Erkeğin Genel Değerlendirilmesi _____	3
B. Y-Kromozomu _____	15
C. Y-Kromozomu ve Erkek İnfertilitesi _____	23
IV. GEREÇ ve YÖNTEM_____	34
V. BULGULAR_____	40
VI. TARTIŞMA_____	47
VII. SONUÇ_____	53
VIII. KAYNAKLAR_____	54
IX. ÖZGEÇMİŞ_____	63

KISALTMALAR

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

AZF: Azoospermik Faktör

NOA: Non Obstrüktif Azoospermi

FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon

LH: Lüteinize Edici Hormon

ST: Serbest Testosteron

TT: Total Testosteron

SCO: Sertoli Cell Only

M.TESE: Mikroskopik Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

İÜİ: İnter Uterin İnseminasyon

İVF: İn vitro Fertilizasyon

CFTR: Kistik fibrozis geni

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

CBAVD: Bilateral Vaz Deferens Agenezisi

AİH: Eş spermi ile artifisyel inseminasyon

AİD: Döner spermi ile artifisyel inseminasyon

AUA: American Urological Association

EAA: European Academy of Andrology

EAU: European Association of Urology

USG: Ultrasonoğrofi

RIA: Radio Immuno Assay

FISH: Fluorecent In Situ Hybridisation

MSY: Male specific (Erkeğe Özgü) Y

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase chain reaction)

ÖZET

AZOOSPERMİK İNFERTİL TÜRK ERKEKLERİNDE Y-KROMOZOM MİKRODELESYON SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI ve YORUMLANMASI

M.TESE'nin başarısı etkileyen faktörlerden bir tanesi Y-kromozom mik rodelesyonları (AZF delesyonları)'nın mevcudiyetidir. Yapılan çalışmalarda AZF delesyonlarının sıklığı çalışılan popülasyonun etnik ve jeografik dağılımına göre farklılık göstermektedir. Bu çalışma, azoospermik Türk erkeklerinde Y-kromozom mik rodelesyonun sıklığının araştırılması ve delesyonlarının diğer parametrelerle (endokrin profil, testis volümü) ilişkisini tespit etmeyi amaçlamıştır.

2003 Mart – 2007 Ağustos tarihleri arasında infertilite nedeniyle 154 hasta kliniğimize başvurdu. Hastalarımızın ortalama yaşı 34,1 yıl, ortalama infertilite süresi 7,3 yıl idi. Non obstrüktif azoospermi (NOA) tanısı konan (154 hasta), bu nedenle mikro-TESE operasyonu yapılan (110 hasta) veya önerilen hasta grubunu kapsamaktadır. Bu hastalarda, FSH, LH, serbest testosteron, total testosteron, prolaktin, inhibin-b, karyotip analizi, Y-kromozom mik rodelesyon araştırması, mikro-TESE ve sonuçları, alınan testis materyalinin histopatolojik sonuçları kaydedilmiştir. Hastalarımızda; 1-Y-kromozom mik rodelesyon sıklığı ve delesyon bölgeleri, 2-Delesyonu olan ve olmayan hastalardaki M.TESE'nin başarısı, 3-Endokrin profil, testis histopatolojisinin ve testis volümlerinin delesyonu olan ve olmayan hasta gruplarındaki dağılımı istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

14 hastamız da AZF delesyonu tespit edildi (%9,09). En sık delesyonun görüldüğü bölge %64,3 ile AZFc olarak bulunmuştur. Delesyonu olmayan hastalarımızın %54'ünde sperm bulunurken, delesyonu olan hastalarımızın %10'unda sperm bulunmuş ve her iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark tespit edilmiştir (p: 0,0006). Testis dokusunun histopatolojik incelenmesi sonucunda delesyonu olmayan hastalarımızın %47'sinde germ hücre aplazisi, %23'ünde spermatogenetik duraklama, %30'unda hipospermatogenez tespit edilirken delesyonu olan hastalarımızın %80'inde germ hücre aplazisi, %20'sinde spermatogenetik duraklama tespit edilmiştir. Delesyonu olan ve olmayan hasta grupları arasında FSH, LH, TT, FT, İnhibin-B, testis volümleri incelenmiş olup iki grup arasında parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Azoospermik Türk erkeklerinde Y-kromozom mik rodelesyon sıklığı %9,09 olup, delesyonun mevcudiyeti M.TESE başarısını ileri düzeyde etkilemektedir. AZFc delesyonu

olan hastalarda sperm bulunabileceği buna karşın AZFa ve/veya AZFb delesyonu olan hastalarımızda M.TESE ile sperm bulunamadığı bu çalışma ile gösterilmiştir. Bundan dolayı AZFa ve/veya AZFb delesyonu mevcut NOA’lı hastalara M.TESE tavsiye edilmesinin doğru olmayacağı kanaatindeyiz. Endokrin profillerin ve testis volümünün değerlendirilmesi ile hangi hastalarda delesyon olabileceğini önceden tespit edilemeyeceği yine bu çalışma ile gösterilmiştir.

ABSTRACT

INVESTIGATION and EVALUATION of Y-CHROMOSOME FREQUENCY in INFERTILE TURKISH MEN WITH AZOOSPERMIA

One of the major factors regarding the efficacy of microscopic TESE is microdeletion of Y chromosomes (AZF deletions). The frequency of AZF deletions differ according to ethnicity and geographic distributions of the population. In this study, we aimed to investigate the frequency of microdeletion of Y chromosome in Turkish men and relation with other parameters (endocrin profile, testicular volume).

154 male patients applied to our clinic with a complaint of infertility between March 2003 and August 2007. Mean age of the group is 34, 1 years and duration of infertility was 7,3 years. Non-obstructive azospermia was the diagnosis in all patients and micro-Tese was performed in 110 patients of the total group. Serum levels of FSH, LH, free testosterone, total testosterone, prolactin, and inhibin-b, caryotype investigation, Y-chromosome microdeletion, results of micro-Tese and histopathology of testicular tissue were recorded. In this study, 1- The frequency of microdeletion and deletion regions, 2- Results of micro-Tese in patients with microdeletion or lack of microdeletion, 3- Results of hormone profile, testicular histopathology and testicular volume in patients with microdeletion or lack of microdeletion were statistically investigated.

AZF deletions was found in 14 patients (%9,09). AZFc was found to be the frequent region (%64,3) deletion was seen. Spermatogonium was found in %54 and %10 of patients with lack of deletion and with deletion, respectively, which was statistically significant. After histopathologic examination, germ cell aplasia, spermatogenetic arrest and hipospermatogenesis were found %47, %23 and %30 in patients with lack of deletion; and %80 for germ cell aplasia and %20 for spermatogenetic arrest in patients with deletion, respectively. No significant difference was found in serum levels of FSH, LH, TT, FT, Inhibin B, testicular volume between two groups.

In our study, microdeletion of Y chromosome was found %9,09 in Turkish men population, and also is an important factor in the results of micro-tese. We also discovered that spermatogonium could be found in patients with AZFc deletion, but could not be found in patients with AZFa and AZFb deletions. Therefore, we believe microtese has no place in patients with AZFa and AZFb non-obstructive azospermic patients. Hormo profiles and testicular volume do not predict existence of deletion.

GİRİŞ

Seksüel yönden aktif çiftlerin korunmasız düzenli ilişkiler sonucu 1 yıl içinde gebeliği başaramaması infertilite olarak tanımlanır (WHO). Çocuk sahibi olmak bireylerin hayatlarına katabilecekleri en mutlu olaylardan bir tanesidir. Birey ya da bireylerin infertil olması çocuk sahibi olamayacağı korkusunu oluşturmakla birlikte ebeveynlerde ağır psikolojik sorunlara da neden olabilmektedir. Günümüz tıbbındaki ilerlemeler sayesinde azospermik erkeklerden sperm elde edilebilmekte ve tüp bebek yöntemi ile çocuk sahibi olunabilmektedir.

Normal bir çiftin 1 ay içerisinde gebe kalma şansları %20–25, 6 ay içerisinde %75 ve bir yıl içerisinde ise %90 dır (1). Çiftlerin yaklaşık %15'i 1 yıllık korunmasız ilişki sonucunda gebeliği başaramamaktadır (2). Gebeliklerin çoğu, ovülasyon günü ya da ovülasyondan önceki 6 gün içerisinde bulunulan cinsel ilişkiler neticesi görülür (3). Sadece ovülasyonu takip eden günlerde bulunulan cinsel ilişkilerin çok azı gebeliklerle sonuçlanır. Hem erkek hem kadın için 24 yaşında fertilizasyon oranları en yüksektir. Bu oran yaş ilerledikçe düşmeye başlar (4,5). İnfertilite olgularının yaklaşık %20'si sadece erkek faktöründen kaynaklanır. %30-40'ın da ise hem erkek hem kadın faktörleri birlikte görülür. Dolayısıyla infertil çiftlerin yarısında bir erkek faktörü söz konusudur (6,7).

Tedavi edilmemiş infertil çiftlerin %20-25'i yalnız cinsel ilişkide bulunmakla ileride çocuk sahibi olabileceklerdir (8). İlk 2 yıl içerisinde bunların %23'ünde gebelik görülürken %10'u daha sonraki iki yıl içerisinde gebe kalır (9).

İnfertiliteden erkek faktörü sorumlu ise bunların çoğunda anormal semen analizi mevcuttur (2). Semen bozukluklarının en ağırı ise semende sperm bulunmamasıdır (azoospermi).

Üreme tıbbı 1990'lı yıllardan bu yana önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Günümüzde artık azospermik erkeklerden mikro-cerrahi yöntemlerle sperm elde edilebilmekte ve intrastoplazmik sperm enjeksiyon (ICSI) uygulaması ile çocuk sahibi olunabilmektedir. Azoospermili bir erkek hastanın çocuk istemesi durumunda mikro-TESE (mikroskopik testiküler sperm ekstraksiyonu) + ICSI uygulaması halen günümüzde geçerli en başarılı yöntem olarak kabul edilmektedir. Tabiki bu tedavi yöntemleri de belli bir maliyeti içermektedir. Azoospermili bir erkekte mikro-TESE uygulaması öncesinde sperm bulunup bulunmayacağını ön gören parametre veya test bulunmamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Y-kromozom mikrolelesyonlarının azospermi ile ilişkisi ortaya konmuş olup azospermik faktör (AZF) delesyonları olarak adlandırılmıştır. Bu delesyona sahip bir erkek hastanın mikro-TESE ile sperm bulunma ihtimali delesyonu olmayan hastalara göre daha

düşük oranda bulunmuştur. AZF delesyonları üçe ayrılarak sınıflandırılmıştır (AZFa-AZFb-AZFc). Sadece AZFc delesyonuna sahip azospermik erkeklerin mikro-TESE sonrası düşük ihtimal de olsa sperm bulunabileceği gösterilmiştir. Diğer AZF delesyonlarının mevcudiyetinde ise yapılan çalışmalarda sperm bulunamadığı ve bu nedenle AZFa ve/veya AZFb delesyonuna sahip hastalara mikro-TESE tavsiye edilmesinin doğru olmadığı genel hakim görüştür. AZF delesyonlarının sıklığı hasta grubuna (azospermi, oligospermi, normospermik), coğrafik dağılıma, ırka göre farklılık göstermektedir. Bu oran %1 ila %50 arasında değişmektedir (10).

Bizim ülkemizde de azospermik infertil Türk erkeklerinde Y-kromozom mikro-delesyon sıklığını gösteren çalışma sayı azdır ve delesyon oranları büyük farklılıklar içermektedir. Ayrıca bu delesyona sahip kişilere yapılan mikro-TESE sonuçlarının başarısı hakkında da bilgilerimiz sınırlıdır. Bu çalışmada kendi klinik deneyimlerimizi sunuyoruz.

GENEL BİLGİLER

İnfertilite nedeniyle doktora başvuran çiftlerin her ikisinin beraber değerlendirilmesi gerekmektedir. Erkek kaynaklı infertilite'nin etiolojisine baktığımızda birçok faktörün sorumlu olduğunu görürüz (Tablo-1) fakat infertilite vakalarının büyük bir kısmında yaklaşık %75'inde etioloji belli değildir (İdiopatik infertilite) (11).

Tablo-1: Etiolojik dağılım (11)

ETİOLOJİ	Dağılım(%)
Seksüel faktörler	1,7
Ürogenital enfeksiyonlar	6,6
Konjenital anomaliler	2,1
Kazanılmış faktörler	2,6
Varikozel	12,3
Endokrin bozukluklar	0,6
İmmünolojik faktörler	3,1
Diğer bozukluklar	3,0
İdiopatik semen bozuklukları	75,1

A-) İNFERTİL ERKEĞİN DEĞERLENDİRİLMESİ:

İnfertil erkeğin değerlendirilmesindeki yaklaşım, diğer tıbbi problemlerin değerlendirilmesinden farklı değildir. Özellikle fertilitiyi etkileyebilecek konulara dikkat edilerek detaylı hikâye alınmalıdır. Daha sonra fizik muayene yapılır. Başlangıç laboratuvar testlerin yapılmasıyla da temel değerlendirme tamamlanmış olur. Erkek infertilitesinin farklı yönlerini değerlendiren çok sayıda test bulunmakla birlikte, bütün hastalarda hepsini kullanmak gerekmez. Temel değerlendirmeler sonucuna bakılarak daha spesifik testlere yönelilir (12).

İnfertil erkeğin değerlendirilmesindeki hedefler:

- 1-Düzeltililebilir durumların;
- 2-Başka yöntemler ile düzeltilemeyen, ancak erkeğin spermini kullanarak yapılan yardımcı üreme teknikleri ile tedavi edilebilecek nedenlerin;
- 3-Bu teknikler ile tedavi edilemeyen ve donör inseminasyonu ya da evlat edinmeyi gerektirecek nedenlerin;
- 4-Altta yatan önemli tıbbi patolojilerin;
- 5-Hastayı ya da çocuğunu etkileyebilecek genetik ve/veya kromozomal bozuklukların belirlenmesine yöneliktir.

Eğer mümkünse spesifik nedenin ortaya konarak ona yönelik spesifik tedavinin başlanması ideal olmaktadır fakat ne yazık ki çoğu erkekte nedeni bulunamayan semen bozukluğuna rastlanılır. Bilinen etiolojik bir faktör olmasa bile ampirik tedavi ve/veya yardımcı üreme tekniklerinden (İÜİ, IVF) fayda görülebileceği unutulmamalıdır (12).

1-) İNFERTİL ERKEĞİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE HİKÂYE (12)

Cinsel Hikâye:

- Doğum kontrolü yapılırken ve bırakıldıktan sonra cinsel ilişkilere devam edilen süre
- Doğum kontrol yöntemi
- Cinsel teknik: potens, lubrikanların kullanımı
- Cinsel ilişki sıklığı ve zamanlaması

Geçmişe ait Hikâye:

- Gelişimsel: Kriptorşidizm hikâyesi, pubertaya girilen yaş, jinekomasti, üriner sistemin ya da MSS'nin konjenital anomalileri
- Cerrahi: Orşiopeksi, pelvik, skrotal, inguinal ya da retroperitoneal ameliyatlara, fitik onarımı, sempatektomi, vazektomi, skrotal travma, spinal kord yaralanması, testis torsiyonu
- Medikal: Üriner enfeksiyonlar, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, viral orşitler, böbrek hastalıkları, diyabet, radyoterapi, yakın zamanda geçirilmiş ateşli hastalıklar, epididimit, tüberküloz, ya da diğer kronik hastalıklar
- İlaçlar: Önceden ya da halen kullanmakta olduğu ilaçların listesi. Çoğu ilaç spermatogenezi, ereksiyonu ya da ejakülasyonu bozabilir.
- Meslek ve Alışkanlıklar: kimyasallara ve ısıya maruziyet, sauna, radyasyon, sigara, alkol, uyuşturucu ilaçlar ve anabolik steroidler
- Diğer eşinden gebelikler ve doğan çocukları da içine alan geçmiş hikâyesi
- İnfertilite nedeniyle daha önceki muayeneleri ve aldığı tedaviler

Aile Hikâyesi:

- Hipogonadizm
- Kriptorşidizm
- Konjenital orta hat defektleri
- Kistik fibrozis

Kadına ait Reprodüktif Hikâye:

- Diğer eşinden gebelikleri ve doğan çocukları da içine alan geçmiş hikâyesi
- Menstrasyon hikâyesi

- Bu güne kadar ki infertilite muayeneleri

2-) FİZİK MUAYENE

Fizik muayene, infertilite ile beraber bulunabilecek patolojileri ayırt etmeye yönelik yapılmalıdır. Hastanın yapısı ve virilizasyon tipi kaydedilmelidir. Sekonder seks karakterindeki anormallikler Klinefelter sendromundaki eunükoid görünümde olduğu gibi, bir konjenital endokrin bozukluğun varlığını ortaya koyabilir. Jinekomasti, gerek östrojen/androjen dengesizliği gerekse prolaktin yükselmesi için bir göstergedir. Yine Kartagener sendromu için situs inversusun bulunması immotil silia ve immotil spermin eşlik edebileceği unutulmamalıdır (12).

Genital Muayene:

Penis muayenesi; hpospadias ve ciddi kordi varlığı bakımından muayene edilmelidir. Her iki durumda vajenin derinliklerinde semenin yeteri kadar depolanmasını bozabilir. Skrotal organların muayenesi, kremasterik kasın gevşemesi için sıcak bir odada ve hasta ayakta iken yapılmalıdır. Kıvamı, intratestiküler kitle açısından dikkatle palpe edilmelidir.

Testis boyutları ölçülmelidir. Bunun için orşidometre ya da sonoğrafi kullanılır. Tek taraflı ya da bilateral testis boyutlarındaki küçülme, spermatogenezde bozulma ile ilişkilidir (13). Epididim dikkatle muayene edilerek baş, gövde ve kuyruğunun varlığı saptanmalıdır. Epididimde sertleşme ya da kistik dilatasyon bulunması, epididimal obstrüksiyonu düşündürür. Spermatozoid ve epididimal kistlere sık rastlanılmakla birlikte, obstrüksiyon varlığına işaret etmezler. Vaz deferensler palpe edilerek, varlığı ve atrofiye olup olmadığı araştırılır. Spermatozoid kord muayene edilerek varikozel araştırılmalıdır (12).

3-) TEMEL LABORATUVAR TETKİKLER

Semen Analizi:

İnfertil erkeğin laboratuvar değerlendirmesinde semen analizi en önemli yeri tutar. Her hastanın onbeş gün ara ile en az iki ya da üç semen analizi bulunmalıdır. Azoospermi dışında semen analizi, hastaların steril ve fertil gruplar şeklinde kesin ayrımının yapılmasını sağlamaz.

Örnek toplanmadan önce cinsel perhiz süresinin sabit tutulması önem taşır. Birkaç hafta aralıklarla toplanmış iki ya da üç örneğin incelenmesi yeterli değerlendirme için şarttır. İlk analizlerde parametreler arasında farklılık varsa 2–3 aylık periyotlarla ilave analizler yapılabilir. İçinde hiç sperm görülemeyen örnekler santrifüj edildikten sonra, dipte çöken pellet içerisinde sperm araştırılmalıdır (pellet testi).

Ejakülasyon ile atılan spermin büyük kısmı distal epididimden az bir kısmı vaz deferensin ampullasından gelir. Bir obstrüksiyon yoksa seminal veziküller normalde sperm depolamazlar.

Semen analizi sonuçlarının yorumlanmasında kullanılan referans değerlerinin, yeterli olan minimum seviye şeklinde tanımlanması daha doğrudur. Bu seviyenin altındaki parametre infertiliteyi işaret ederken, üzerindeki bulgular fertilitiyi işaret eder. Ancak, bu seviyenin altındaki semen parametrelerine sahip fertil hastaların ve bu seviyenin üzerinde değerlere sahip infertil hastaların bulunduğu da akılda tutulması gerekir (12).

Semen analizinde referans değerler (Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) 1999) (14)

Volüm: 2,0 ml ya da yukarısı

PH: 7,2 ya da yukarısı

Sperm Konsantrasyonu: 20×10^6 sperm/ml ya da daha üzeri

Total sperm sayısı: Ejakülatta 40×10^6 sperm ya da daha üzeri

Motilite: %50 ya da daha üzerinde spermin A+B derecesi motilite ya da %25 ya da fazlasının A derecesi motilite göstermesi

Morfoloji: Kesin kriterlere göre %15 ya da üzeri normal sperm

Canlılık: %75 ve üzeri canlı sperm

Lökosit: 1 milyon/ml'den az

Hormonal Değerlendirme

İnfertil erkek hastanın hormonal değerlendirmesinde amaç erkekte üremeyi olumsuz yönde etkileyebilecek endokrinolojik bozuklukların ortaya çıkarılması ve prognoz hakkında bilgi sahibi olmaktır. İnfertil erkeklerin %3'den azında primer bir hormonal etiyoloji bulunur (15). İnfertil erkekğin rutin araştırılmasında en sık rastlanılan hormonal bozukluk serum FSH'sında yükselmedir. Normal spermatogenezin varlığında FSH sekresyonu, Sertoli hücreleri tarafından üretilen inhibin hormonu tarafından negatif feed-back inhibisyonuyla kontrol edilir. Spermatogenezin bozulduğu hastalarda daima olmasa da sıklıkla FSH yükselmiştir (16). Ancak yükselmiş bir FSH düzeyi spermatogenezde önemli bir problemin göstergesi olmakla birlikte normal sınırlarda bir FSH da spermatogenezin sağlam olduğunu kanıtlamaz. Komplet testiküler yetmezlikli hastalarda Leydig ve Sertoli hücrelerinin fonksiyonları yetersiz olup, bu da normal ya da düşük testosteron düzeyleri ile birlikte gonadotropinlerde yükselmeye sonuçlanır (Tablo-2). Gerek hipotalamik gerekse hipofizer

disfonksiyonlu olgularda spermatogenez yokluğunun yanı sıra, hem serum gonodotropinleri hem de testosteron düzeyleri düşmüştür (hipogonadotropik hipogonadizm).

Tablo-2: Klinik Tanıda Fonksiyonel Olarak Hormonal Durum (12)

Klinik durum	FSH mIU/ml	LH mIU/ml	Testosteron mIU/ml
Normal erkekler veya obstrüksiyon	Normal	Normal	Normal
İzole spermatogenez yetmezliği	↑	Normal	Normal
Testiküler yetmezlik	↑	↑	Normal ya da ↓
Hipogonadotropik hipogonadizm	↓	↓	↓

İnfertil erkekte başlangıçta yapılacak endokrin değerlendirmenin içeriği konusunda fikir birliği yoktur. Hikâyede ya da fizik muayenesinde endikasyon görülen ya da sperm yoğunluğu 10 milyon/ml'nin altında olan bütün erkeklerde serum FSH ve testosteron düzeylerinin ölçülmesi önerilir, çünkü sperm yoğunluğu 10 milyon/ml'nin üzerinde olanlarda endokrin bir bozukluk nadir görülmektedir (15). Eğer bu başlangıç testleri bozuk çıkarsa, testosteronun tekrarı, prolaktin ve LH ölçümleri gerekir. Sadece testosteron seviyesi düşük ya da sınırda ise ve LH yüksek değilse, sabah testosteronu ve serbest testosteron ölçümleri önerilir. Testosteron düşük seyrediyorsa serum prolaktinine bakılmalı ve hipofizer MRI istenmelidir. Spermatogenezde bir düzeltme sağlamadığı için hafif derecede izole hiperprolaktineminin tedavi edilmesi önerilmemekte fakat böyle hastalar hipofizer bir tümörün varlığını ekarte etmek için değerlendirmeye alınmalıdır (12).

SEMEN ANALİZİ KRİTERLERİNE GÖRE ERKEK İNFERTİLİTESİNİN SINIFLANDIRILMASI ve NEDENLERİ (12)

1- Düşük Ejakülasyon Volümü

- A- İlaçlar
- B- Retroperitoneal ya da mesane boynu ameliyatları
- C- Ejakülasyon kanal tıkanıkları
- D- Diabetes mellitus
- E- Spinal kord yaralanması

F- Psikolojik rahatsızlıklar

G- İdiyopatik

H- Toplama hatası

2- Azoospermi

A- Hipogonadotropik hipogonadizm

1-Kallman sendromu

2-Hipofiz tümörleri

B- Spermatogenez bozuklukları

1-Kromozom bozuklukları

2-Y kromozom mikrolelesyonları

3-Gonadal toksinler

4-Varikosel

5-Viral orşit

6-Torsiyon

7-İdiyopatik

C- Duktal obstrüksiyon

1-Konjenital bilateral vaz agenezi

2-Vazal obstrüksiyon

3-Epididim obstrüksiyonu

4-Ejakulatör kanal obstrüksiyonu

3- Oligoastenoteratozoospermi (OAT)

A- Varikosel

B- Kriptorşidizm

C- İdiyopatik

D- İlaçlar, ısı, toksinler

E- Sistemik enfeksiyon

F- Endokrinopati

4- Normal ama infertil

A- Jinekolojik bozukluklar

B- Koit alışkanlığında bozukluk

C- Akrozom defektleri

D- Antisperm antikolları

E- İzah edilemeyen

5- Astenospermi

- A- Spermatozoanın yapısal defektleri
- B- Uzamış cinsel perhiz süresi
- C- İdiyopatik
- D- Genital sistem enfeksiyonu
- E- Antisperm antikorları
- F- Varikosel
- G- Parsiyel obstrüksiyon

Semen analizi bozuklarının dağılımına baktığımızda hastaların büyük bir kısmında (%49) semende birden fazla bozuk parametrenin olduğunu görürüz (Tablo-3).

Tablo-3: Semen analizi bulgularına göre infertilite ile gelen hastaların dağılımı (12)

<i>Semen Bulgusu</i>	<i>Hasta (n)</i>	<i>%</i>
Normal	297	14
Azoospermi	299	14
Birden fazla bozuk parametre	1040	49
<i>Tek bozuk parametre</i>		
Astenospermi	127	6
Teratospermi	85	4
Oligospermi	83	4
Düşük volüm	149	7
Piyospermi	42	2

Ejakülat Yokluğu ya da Düşük-Volümlü Ejakülat

Ejakülat yokluğu ya retrograd ejakülasyondan ya da emisyon yetmezliğinden kaynaklanabilir (semenin vaz deferenslerden posterior üretraya atılamaması). Seminal sıvının tamamen olmamasına aspermi adı verilir ve bu bozukluğun azoospermi'den (seminal sıvıda sperm bulunmaması) ayırt edilmesi gerekir. Ejakülasyon yetmezliğinin en sık karşılaşılan nedeni spinal kord yaralanmalarıdır. Diyabetes mellitus ve multiple skleroz gibi hastalıklara daha az sıklıkla rastlanılır. Retroperitoneal ameliyatlarda ejakülasyonu kontrol eden sempatik gangliyonların yaralanması sonucu da oluşabilir. Asperminin bir diğer nedeni orgazm olmaması ile birlikte seyreden psikolojik bozukluklardır.

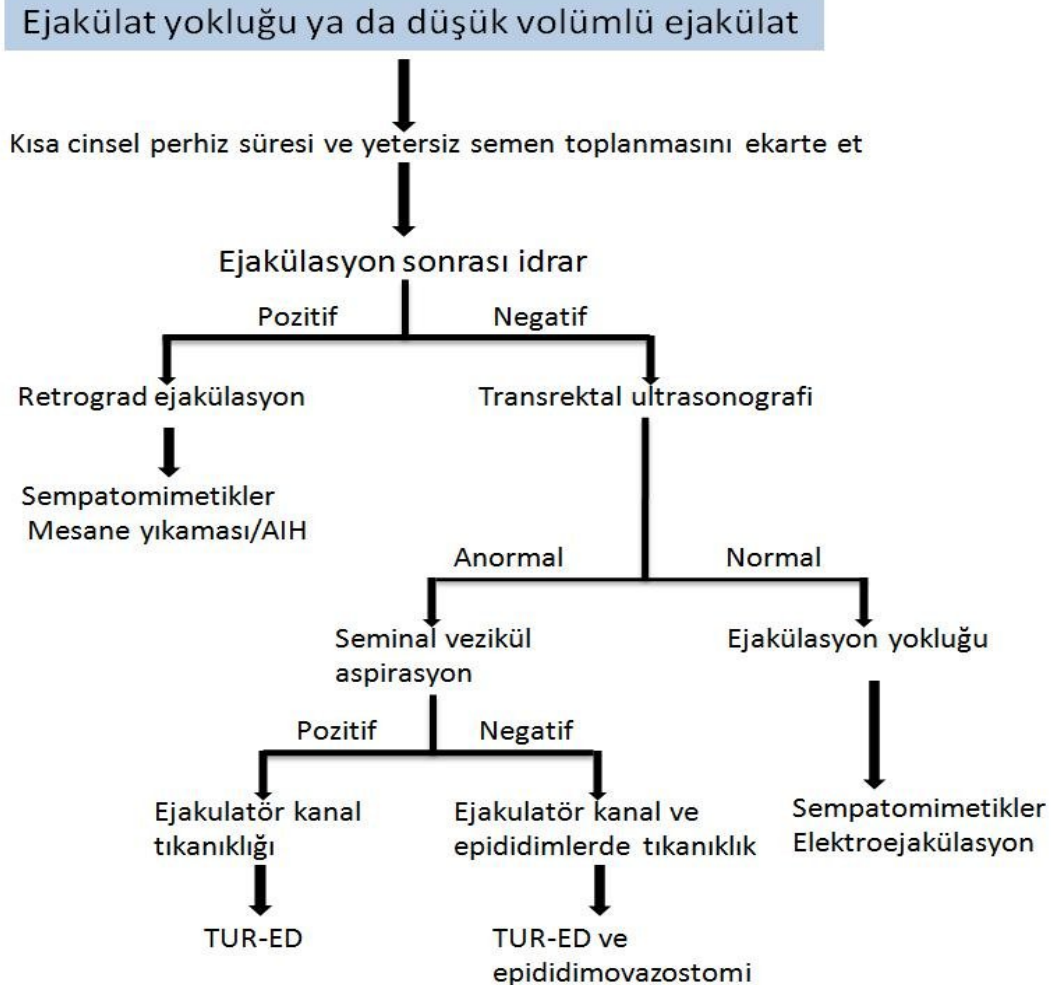
Seminal sıvının büyük bir kısmı seminal veziküllerden geldiği için, eğer retrograd ejakülasyon yoksa düşük volümlü bir ejakülat seminal veziküllerin katılımının olmadığına

işaret eder. Parsiyel ya da komplet ejakülator kanal tıkanıklıkları da düşük volümlü ejakülate neden olur.

Ejakülasyon yokluğu bulunan ve düşük volümlü ejakülat (<1.5ml) çıkaran bütün olgularda semen analizi tekrar edilmeli ve ejakülasyon sonrası idrar örnekleri incelenmelidir. Ejakülasyondan sonra alınan idrar örneği santrifüj edilerek pellet mikroskop altında incelenir. Ejakülasyon çıkmayan hastada her yüksek büyütme alanında 10-15'in üzerinde sperm bulunması retrograd ejakülasyona işaret eder. Düşük volüm ejakülat bulunan hastalara antegrad ejakülasyon örneğinden daha fazla sayıda sperm bulunması da önemli oranda retrograd ejakülasyon komponentinin varlığını düşündürür. Ejakülasyon sonrası idrarda sperm görülüyorsa ejakülator kanal obstrüksiyonundan şüphe edilmelidir.

Serum FSH değeri normal ise testis biyopsisi yapılmalıdır; eğer spermatogenez sağlam bulunursa duktal obstrüksiyon var demektir. Obstrüksiyonun lokalizasyonunu anlamak için, rekonstrüktif cerrahinin planlandığı seansta, skrotal eksplorasyon sırasında vazografi yapılır (Tablo-4).

Tablo-4: Aspermi ya da ejakülat volümü düşük hastalarda değerlendirme algoritmi (12)



Azoospermi

Azoospermi; yetersiz hormonal stimülasyon (hipogonadotropik hipogonadizm), spermatogenez anormallikleri ya da obstrüksiyon nedeniyle meydana gelebilir. Azoospermik hastanın değerlendirilmesi, azoosperminin spermatogenez eksikliğinden mi yoksa duktal obstrüksiyondan mı kaynaklandığını saptamaya yönelik olmalıdır. (Tablo-5). Pellette herhangi bir sperm görülmesi bilateral duktal obstrüksiyonu ekarte ettirir.

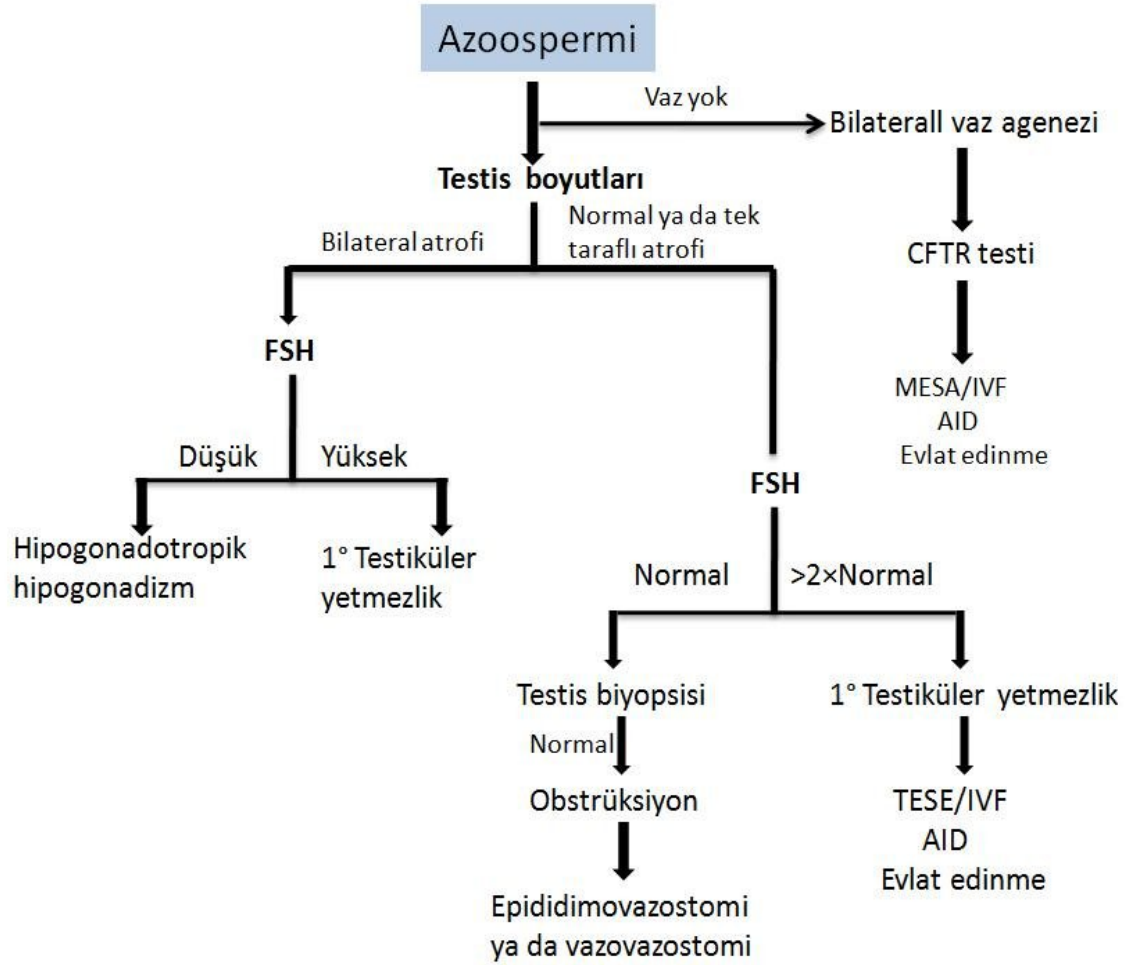
İlk basamak, vazların bulunup bulunmadığına karar vermektir, çünkü CBAVD (Konjenital Bilateral Vaz Deferens Agenezisi) obstrüktif azoosperminin yaygın bir nedenidir. CBAVD fizik muayene dayalı bir klinik tanı olup, CFTR (kistik fibrozis geni) genindeki bozukluktan kaynaklanır (17). Böyle olguların büyük bir kısmında spermatogenez normal olup, testis volümlerinin de normal olması durumunda tedavi planlanmadan önce sadece serum FSH testi ile tetkik edilmeleri yeterli olur. Eğer hikâye, fizik muayene ya da labarotuar çalışmaları spermatogenez bozukluğunu düşündürüyorsa testis biyopsisi yapılabilir.

Testis hacimleri küçük hastalarda primer ya da sekonder testiküler yetmezlik vardır. Bu tanıyı koymak kadar, hem fonksiyonel hem de nonfonksiyonel hipofiz tümörlerini belirleyebilmek amacıyla da testosteron, LH, FSH ve prolaktin içeren serum hormon testleri yapılmalıdır. Küçük testis ve normalin iki-üç katından fazla FSH konsantrasyonu bulunan hastalarda, şiddetli germ hücre yetmezliği vardır. Bu hastalarda eğer testislerden sperm elde edilmesi ile birlikte IVF düşünülüyorsa, testis biyopsisi yapılmalıdır.

Testiküler yetmezliğe bağlı azoospermi bulunan hastalarda, Klinefelter sendromu gibi kromozom anomalilerini ve Y kromozomu mikrolezyonlarını ekarte etmek amacıyla genetik testler yapılmalıdır. Sekonder testiküler yetmezlikli hastalar hormon ile tedavi edilebilirken, primer testiküler yetmezlik genellikle düzelmez.

Son olarak, vazların bulunduğu, testis volümlerinin normal ve normal serum FSH düzeyli hastalar spermatogenez bozukluğu ve duktal obstrüksiyon arasında ayırım yapabilmek için testis biyopsisini gerektirirler (18). Testislerden biyopsi alınırken değil rekonstrüktif cerrahi sırasında skrotal eksplorasyon yapılırken vazografi de yapılmalıdır. Bir taraf testisi normal ölçülerde, karşı tarafta ise testis yok veya atrofik ise FSH değeri hafif bile yükselmiş olsa testis biyopsisi yapılmalıdır çünkü daha büyük olan testiste normal spermatogenez bulunabilir. Tek taraflı duktal obstrüksiyon bulunan hastalar tipik olarak normal sperm sayısına ve fertilitate potansiyeline sahiptirler. Ancak obstrüksiyon nedeniyle antisperm antikorlar gelişmiş ise bu geçerli olmayabilir (12). Tablo-5 azoospermili bir hastanın değerlendirmede izlenecek algoritmi göstermektedir.

Tablo-5: Azoospermili hasta değerlendirme algoritmi (12)



Oligospermi

Oligospermi sperm yoğunluğunun 20 milyon/ml'den az olması durumunu ifade eder. Motilite ve morfolojinin normal olduğu izole oligospermiye sık rastlanılmaz. Sperm sayısının 5–10 milyon/ml'den az olduğu olgularda en azından testosteron ve FSH'yi içeren hormon analizleri yapılmalıdır. İzole serum FSH yükselmesi olan oligospermik hastalarda, bu bulgu spermatogenezin bozulmuş olduğunu ve gerçek anlamda bir endokrin bozukluk olmadığını gösterdiğinden, daha ileri endokrinolojik araştırma gerekmez. Oligosperminin ayırt edilebilir en yaygın etiolojisi varikosel olmakla birlikte, bunlarda diğer semen parametrelerinde de sıklıkla anormallik gözlenir (12).

Astenospermi

Sperm hareket bozukluğu (astenospermi) motilitede veya ileri harekette ya da ikisinde de azalmayı ifade eder. Bu olgularda spermatozoanın yapısal defektleri, uzamış cinsel perhiz

süresi, genital sistem enfeksiyonları, antisperm antikorları, parsiyel duktal obstrüksiyon, varikosel ve idiopatik faktörler sorumlu olabilir.

Sperm motilitesinin hiç bulunmadığı ya da motilitenin %5'in altında olduğu olgular sperm canlılık testleri ile değerlendirilmelidir. Motilitenin hiç olmadığı ya da azaldığı durumlarda yüksek fraksiyonda canlı sperm bulunması, immotil silia sendromu ve Kartegener sendromunda (situs inversus ile birlikte immotil silia sendromu) olduğu gibi ultrastrüktürel bir anomaliye işaret eder.

Teratospermi

Morfolojideki bozukluklar teratospermi olarak ifade edilir ve daha çok sperm morfolojisinin kesin kriterlere göre değerlendirilmesi durumunda karşılaşılr. Sıklıkla oligospermi ve astenospermi ile birlikte bulunur. Spermatogenezi etkileyen geçici faktörler ve varikosel potansiyel nedenlerdir (12).

İlave Testler

Başlangıç değerlendirmesi ve bunun sonucunda ayırıcı tanıya dayanılarak, önceden tanımlanan algoritmelerde belirtildiği gibi, daha spesifik testler gerekebilir. Bu ilave testlerin yapılmasında amaç erkek infertilitesi için spesifik nedenleri ortaya çıkarmak ya da ekarte etmektir. Böyle testlerin her birisi için spesifik endikasyonların bulunduğunu ve rutin olarak yapılmasına ihtiyaç bulunmadığını akılda tutmak gerekir (12).

- 1-) Antisperm antikorlarının tespit edilmesi
- 2-) Lökosit boyama
- 3-) Semen kültürü
- 4-) Radyolojik değerlendirme
 - a-) Transrektal USG
 - b-) Scrotal USG
 - c-) Abdominal USG
 - d-) Venografi
 - e-) Vazografi
- 5-) Sperm Fonksiyon Testleri
 - a-) Sperm-Servikal mukus etkileşimi (Post koital test, PCT)
 - b-) Akrozom reaksiyonu
 - c-) Sperm penetrasyon testi
 - d-) Hamizona testi
- 6-) Sperm Canlılık Testleri

7-) Reaktif Oksijen Türleri (ROS) Testi

8-) Genetik testler

a-) Karyotip tayini

b-) Y-kromozom mikrolelesyon araştırması

c-) Otozomal gen mutasyonlarının araştırılması

9-) Testis biyopsisi

(Tanısal testis biyopsisi sadece azospermik hastalara yapılır)

B-) Y KROMOZOMU

Genel olarak Y Kromozomu

Y kromozomu son yıllarda önemli bir araştırma konusu olmuştur. Bu seks kromozomunun spermatogenez ve testis gelişimi için gerekli genleri içerdiği bilinmektedir. Yaklaşık 60 milyon baz çifti içeren küçük bir kromozomdur (19). Sentromerin neredeyse kısa kola yakın yerleştiği bir kromozomdur ve kısa (Yp) ve uzun (Yq) olmak üzere iki kolu vardır. DNA hibridizasyon yöntemlerine dayanarak Y kromozomunu yedi intervale bölen bir delesyon haritası oluşturulmuştur. Buna göre üç bölge kısa kolda, bir bölge sentromerde ve yine üç bölge uzun koldadır (20). İnsan Y kromozomu bir ökromatik bölge ve bir heterokromatik bölge içerir. Ökromatik bölge kısa kolu, sentromeri ve uzun kolun proksimal kısmını da içine alan bölgedir. Bu bölgedeki baz çiftlerinin %25'i X kromozomundaki bazı bölgelerle homologdur. Bunun nedeni X ve Y kromozomlarının mitoz ve mayoz sırasında birbirleriyle eşleşmesidir (21). Ökromatik bölgede ayrıca Y-spesifik tekrar dizileri (STSs-Sequence Tagged Sites) ve haritalanmış olan Y kromozomal genlerin çoğunluğu bulunur ve yaklaşık 30 milyon baz çifti içerirler (22).

Y-KROMOZOMUNDA PSEUDOOTOZOMAL BÖLGELER

Distal Yp ve Yq pseudootozomal bölgeler olarak da bilinir (PAR1 ve PAR2-Pseudoautosomal Regions) ve yaklaşık 2.7 milyon baz çifti vardır. Bu bölgelerdeki benzer genler distal Xp ve Xq'da da bulunmuştur (19,23).

PAR1'de saptanan genler:

—SHOX geni (Short stature gene) Turner Sendromundaki kısa yapı fenotipi ve idyopatik gelişme geriliği ile ilgilidir (24,25).

—CSF2RA[=GM-CSF] geni (Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor Receptor α -subunit gene) büyüme faktörü ile ilgilidir.

—IL3RA geni (Interleukin-3 Receptor α -subunit gene) büyüme faktörü ile ilgili.

—ANT3 geni (A mitochondrial Nucleotide Translocase gene) ATP/ADP oluşumuyla ilgilidir;

—ASMT geni (Acetyl Serotonin Metyl Transferase gene);

—XE7 geni;

—MIC2 geni (T-cell adhesion glycoprotein gene) lenfosit migrasyonu ile ilgilidir;

—XGPY geni Xg kan grubunun Y kromozomu parçası ile ilgili gendir (23).

PAR2’de saptanan genler:

—IL9R geni (Interleukin-9 Receptor gene) Yq telomerinden 10 kb mesafede haritalanmıştır ve PAR1’deki benzerleri gibi X inaktivasyonuna uğramayarak her iki seks kromozomunda da eksprese olur.

—SYBL1 geni (Synaptobrevin-like gene) Yq telomerinden kabaca 100 kb mesafede haritalanmıştır ve bu gen inaktivasyona uğrayabilir (23).

Yp ÖKROMATİK BÖLGESİ

Distal Yp11.3 bölgesi ve proksimal Xq21.3 bölgesi arasındaki X-Y homolojisi yaklaşık 350 kb büyüklüğündedir. Proksimal Yp11.2 bölgesindeki GXY8 (DXYS34) ve sY73 (DXYS1) aynen Xq21.3 bölgesinin distali ile X-Y homolojisi gösterir. Bunların dışında Y sentromerinin hemen üzerindeki AMELY geni (Amelogenin gene on Y) Xp22.2 bölgesindeki AMELX geni (Amelogenin gene on X) ile X-Y homolojisi gösterir (19,23).(Şekil-1:Y kromozomu ve X-Y homolojisi)

Y kromozomu kısa kolunda saptanan genler

—SRY geni (Sex-determining Region gene on Y) aynı zamanda TDF (Testis Determining Factor) olarak da tanımlanmıştır. 280 kb büyüklüğünde olan bu bölge cinsiyetin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (26,27).

—RP4Y geni (Ribosomal Protein gene) ardışık

—ZFY geni (Zinc Finger gene on Y) hem X kromozomu ile homoloji gösterirler hem de protein yapısında rol almaları nedeniyle önemlidirler. Bu genler kısa kol üzerindeki interval 1 içinde yer alırlar. İnterval 3 ve 4 içindeki genler gonadoblastoma oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (28).

—GBY (Gonadoblastoma genes on Y) bölgesindeki RBM sekansları üçüncü ve dördüncü intervalde de dağılım gösterirler. Buradaki genler ‘Yp-TSPYA-PRKY-AMELY-TSPYB-cen’ şeklinde sıralanabilir.

—TSPY-A ve B geni (Testis Specific Protein gene on Y) ile

—PRKY geni (Protein Kinase gene on Y) testis karsinomu ve seminoma örneklerinde de eksprese edilmiştir.

—AMELY geni (Amelogenin gene on Y) ise sadece diş köklerinde eksprese edilebilmiştir (19,23,29).

SENTROMERİK VE PERİSENTROMERİK BÖLGELER

Y kromozomu sentromeri interval-4B'de sY78 sekansında yer alır. İnterval 4 içerisinde sentromerden başka proksimal Yp'deki bazı genler ve tekrar dizileri yer alır. Çok sayıdaki tekrar eden sekanslar ve tekrar bölgelerinin olmasından dolayı perisentromerik bölgelerin haritalanmasında zorluk çekilmiştir.

Bu bölgelerin varyasyonlarının açıklanmasında son yıllarda FISH (Fluorescent In Situ Hybridisation) yöntemi önemli bir rol oynamaktadır.

Yq ÖKROMATİK VE HETEROKROMATİK BÖLGESİ

Y kromozomu uzun kolunun ökromatik bölgesi interval 5 ve 6 olarak iki bölümde araştırılmıştır. Vollrath haritasına göre de Yq11 bölgesi, Y mikrolelesyonlarını moleküler olarak daha iyi incelemek için 23 subintervale bölünmüştür. Buna göre 5A-5Q; 6A-6F interval ve subintervalleri nomenklatüre göre kullanılmaktadır. İnterval 5 ve 6'daki genler ve bazı bölgeler özellikle erkek fertilitesinde çok önemli rol oynarlar. Genel olarak iki tip gen grubu vardır; sadece testiste eksprese edilen Y kromozomuna özgü tekrarlayan gen aileleri (birinci grubu oluşturan; BPY1-2, CDY, PRY, TTY1-2, XKRY, TSPY, RBM, DAZ gen aileleri) ve birçok dokuda eksprese edilebilen X-Y homolojisi gösteren Yq genleridir (ikinci grubu oluşturan; DFFRY, DBY, EIF1AY, UTY, SMCY genleri). Birinci grubun bazı gen aileleri (RBM ve DAZ) otozomal homoloji gösterirken ikinci gruptan bazı genlerin de (DBY ve EIF1AY) testis transkriptlerinde ekspresyon gösterdiği rapor edilmiştir (30). Bu gen ve gen aileleri, Y kromozomu uzun kolunun ökromatik bölgesindeki dört AZF (Azoospermia Factor) bölgesinden (AZFa, AZFb, AZFc, AZFd) birinde yer alır (31).

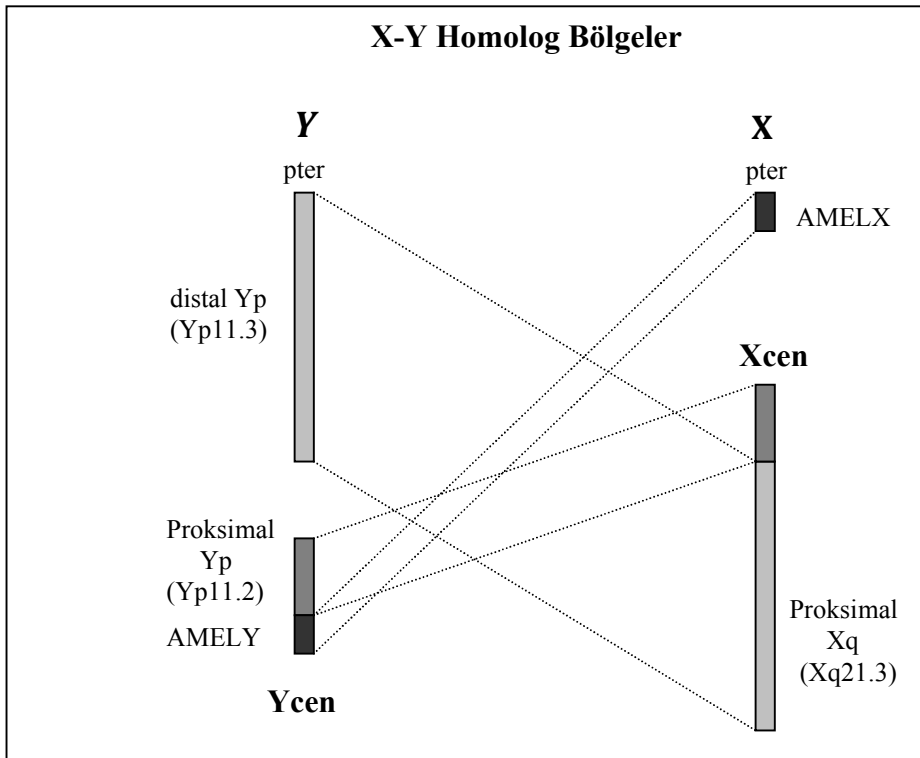
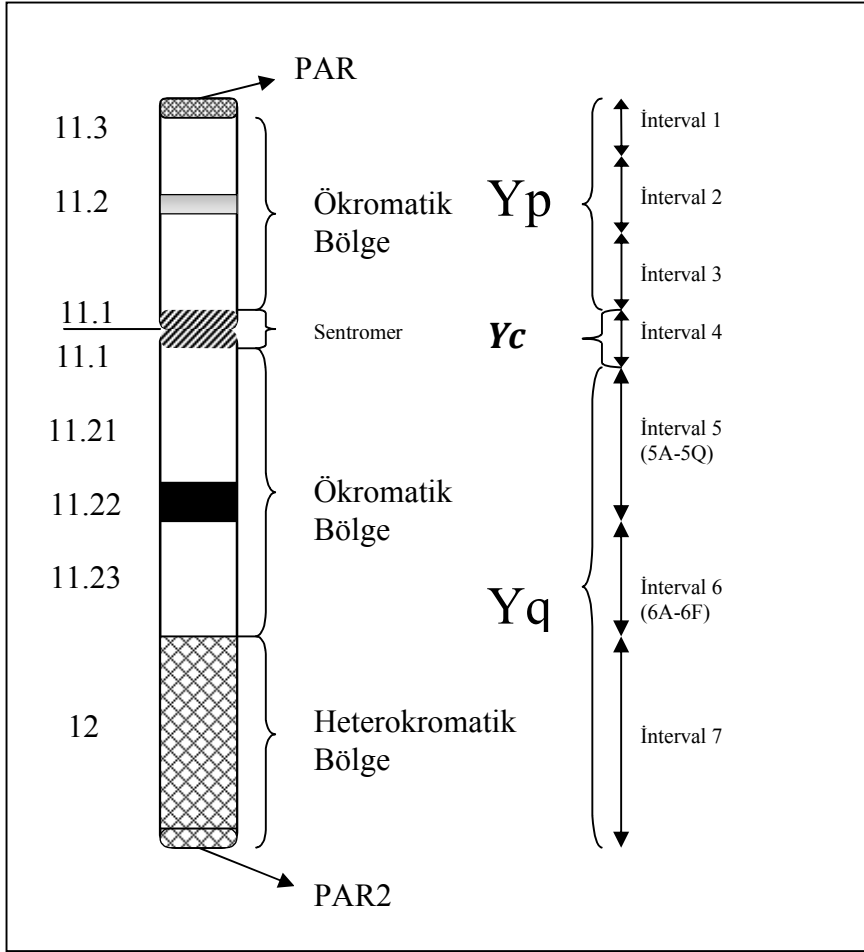
Y kromozomu uzun kolunda saptanan genler:

- GCY geni (Growth Control gene on Y) interval 5A (sY83) ve 5D (sY165)'dedir;
- DFFRY geni (Drosophila Fat Facet Related on Y),
- DBY geni (Dead Box Y gene),
- UTY geni (Ubiquitous Transcribed Y gene) ve
- TB4Y geni (Thymosin β_4 , Y isoform) interval 5C'de yer alırlar ve her birinin X Kromozomu üzerinde bir homoloğu vardır ayrıca AZFa bölgesindedirler;
- KALY geni (Kallmann's Syndrome gene on Y) interval 5E'de yer alır;
- BPY1 geni (Basic Protein Y-1 gene) boy gelişiminde etkilidir ve interval 5G'de yer alır;
- STSP (Steroid Sulphatase Pseudogene) interval 5I'da yer alır;

- RBM ailesi [=YRRM 1,2] genleri (Y-RNA-Recognition Motif genes) RNA Binding Motif ailesinden olup interval 5K ve 6B'de ve AZFb, AZFc bölgelerinde yer alır (32,33);
- CDY geni (Chromo Domain Y gene) ve
- XKRY geni (XK-Related Y gene) interval 5L'de yer alırlar;
- SMCY geni (Selected Mouse cDNA on Y gene) interval 5O'da yer alır ve Y antijenik histokompatibilite ile ilgilidir;
- EIF1AY geni (Essential Initiation-translation Factor 1A on Y) interval 5Q'da yer alır ve X-Y homolojisi gösterir. SMCY geni ve EIF1AY geni AZFb bölgesinde yer alırlar (30).
- RBM ailesi genleri (RNA Binding Motif genes \Rightarrow RBM 1,2 [=YRRM 1,2]) son zamanlarda RBMY1A1 (RNA binding motif protein, Y chromosome, family 1, member A1) olarak da anılan bu genler interval 6A-C' de ve AZFc bölgesinde dağılım gösterirler (32,33);
- PRY geni (Protein tyrosinphosphatase-BL-Related Y) ve
- TTY2 geni (Testis Transcript Y2 gene) interval 6C'de ve AZFc bölgesindedirler;
- DAZ ailesi genleri (Deleted in Azoospermia genes \Rightarrow DAZ1, DAZ2[=SPGY-Spermatogenesis Gene on Y]) interval 6D'de ve AZFc bölgesindedirler (34);
- BPY2 geni (Basic Protein Y-2 gene) interval 6E'de yer alır ve AZFc bölgesindedir;
- CDY geni (Chromo Domain Y gene) yine interval 6F'de yer alır.

Y kromozomu uzun kolunun heterokromatik bölgesi interval 7 olarak adlandırılmış, bu bölge içerisinde aktif gen veya genlere rastlanmamıştır. Burada tekrar bölgeleri ve STSler mevcuttur. Yqter'de ise daha önce bahsedilen PAR2 bölgesi ve IL9R ile SYBL1 genleri vardır. (Tablo-6: Y Kromozom genleri)

Şekil-1: Y kromozomu ve X-Y Homolog Bölgeler (23)



Tablo-6:Y Kromozomu Genleri

Y Kromozomu Genleri		
SHOX CSF2RA IL3RA ANT3 ASMT XE7 MIC2 XGPY	Pseudootozomal Bölge (PAR 1)	Yp
-----PAR1		
SRY (=TDF) RP4Y ZFY TSPY-A PRKY AMELY TSPY-B	interval 1	Yp
} GBY	interval 2	
	interval 3	
-----Ycen (DYZ3)	4B	Yc
GCY DFFRY (USP9Y) DBY UTY TB4Y	interval 5	Yq
GCY		
KALY BPY1 STSP		
YRRM1 YRRM2		
} RBM genleri		
CDY XKRY SMCY		
EIF1AY RBM1 RBM2 PRY TTY2		
sY153 [AZFd]		
DAZ1 DAZ2(SPGY) BPY2 PRY CDY		
[AZFa JOLFR]		
[AZFb]		
[AZFc KLARD]		
5A	interval 6	Yq
5C		
5D		
5E		
5G		
5I		
5K		
5L		
5O		
5Q		
6A	interval 7	Yqh
6B		
6C		
6E		
6F		
6F		
HETEROKROMATİK BÖLGE (DYZ1)	interval 7	Yqh
-----PAR2		
SYBL1 IL9R		

**X-Y Homolojisi Gösteren
Genler ve Loküleri**

RP4Y (Yp11.31) / RP4X
ZFY (Yp11.31) / ZFX (Xp21.3-22.1)

PRKY (Yp11.2) / PRKX
AMELY (Yp11.2) / AMELX (Xp22.1-
22.31)

DFFRY (Yq11.21) / DFFRX (Xp11.4)
DBY (Yq11.21) / DBX
UTY (Yq11.21) / UTX

KALY (Yq11.21) / KALX

SMCY (Yq11.22) / SMCX

EIF1AY (Yq11.22) / EIF1AX

ERKEK İNFERTİLİTESİ NEDENLERİ (Genetik faktörlerle beraber)

Koital Faktörler (35)	1.Psikolojik Nedenler 2.Eğitimsizlik 3.Yaş
Gonadotoksinler (35)	1.Sigara 2.Alkol 3.Marihuana 4.Anabolizan Steroidler 5.Medikal İlaçlar 6.İşyerinde maruz kalınan gonadotoksinler 7.Kemoterapötik Ajanlar 8.Radyasyon 9.Hipertermi
Endokrin Bozukluklar (36)	1.Pituiter Tümörler 2.SSS Tümörleri 3.Adrenal Karsinom 4.Konjenital Adrenal Hiperplazi 5.Leydig-hücre Tümörü 6.Androjen Rezistansı 7.Kleinfelter Sendromu 8.Kallmann Sendromu
Testiküler Faktörler (35)	1.Kriptorşidizm 2.Testiküler Torsiyon 3.Testiküler Travma 4.Varikosel, Hidrosel 5.İnfeksiyon
Spermatogenik Bozukluklar (36)	1.Testis Tümörü 2.Retroperitoneal Tümör 3.Kartagener Sendromu 4.Kriptorşidizm
Sperm Defektleri (37)	1.Yapısal Defektler (immotil sperm, vb) 2.Fonksiyonel Defektler (Sperm Sentrozom Disfonksiyonu)
Ejakülatör Disfonksiyon (36)	1.Diabetes Mellitus 2.Multibl Sklerozis 3.Spinal Kord Yaralanmaları 4.Retroperitoneal Cerrahi Girişim 5.Nörotoksik İlaçlar 6.Kistik Fibrozis (Vasal Agenezis) 7.Young's Sendromu 8.Genitoüriner Anomaliler
İmmünolojik İnfertilite (38)	1.Sperm Otoantijeni 2.Sperme karşı humoral Otoimmünite 3.Sperme karşı hücresele Otoimmünite

<p>Genitoüriner Sistem Enfeksiyonları (39)</p>	<p>1.Pyospermi</p> <p>2.Spesifik Genital Trakt Enfeksiyonları</p> <ul style="list-style-type: none"> •Gram-negatif Basil •Chlamydia Trachomatis •Neisseria Gonorrhoeae •Ureaplasma Urealyticum •Trichomonas Vaginalis •Tuberculosis •Anaerobic Bacteria •Virüsler
<p>Genetik Nedenler (40,41,42)</p>	<p>1.Seks Kromozomlarına bağlı Nedenler</p> <p>Sayısal Kromozomal Bozukluklar</p> <ul style="list-style-type: none"> •Kleinfelter Sendromu (47,XXY) •Double Y Sendromu (47,XXY) •Noonan Sendromu (46,XY- Erkek Turner Fenotipi) •Miks Gonadal Disgenezis (45,X/46,XY) <p>Yapısal Y Kromozomal Bozukluklar</p> <ul style="list-style-type: none"> •Delesyon, Duplikasyon, Translokasyon •İnversiyon, İzokromozom, Disentrik Y •XX Erkek Sendromu •XY Azospermik Erkekler (İdyopatik) <p>Y Kromozomu Mikrodelesyonları</p> <ul style="list-style-type: none"> •SRY Geni •AZF Gen Ailesi •DAZ Genleri •RBM Genleri •Diğer Genlerdeki Mikrodelesyon Kombinasyonları <p>2.Üremeyi Direk olarak etkileyen Spesifik Gen Mutasyonları</p> <ul style="list-style-type: none"> •Kallmann Sendromu [X.R.] •Biyoinaktif LH [O.D.] •5α-Redüktaz Yetmezliği [O.R.] •Androjen Sentez Yetmezliği [O.R. veya X.R.] •Androjen Reseptör Yetmezliği [X.R.] <p>3.Üremeyi İndirek olarak etkileyen Spesifik Gen Mutasyonları</p> <ul style="list-style-type: none"> •Kistik Fibrozis (Konjenital Bilateral Vas Deferens Agenezisi) [O.R.] •Sickle-Cell Anemi [O.R.] •β-Talasemi [O.R.] <p>4.İnfertilite ile birlikte olan Nonspesifik Sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none"> •Prune Belly Sendromu [O.D.] •Epispadias/Mesane Ekstrofisi Kompleksi •Myelodisplazi •Myotonik Distrofi [O.D.] •Prader-Willi Sendromu [U.P.D.] •Laurence-Moon Biedl Sendromu [O.R.]

C-) Y KROMOZOMU VE ERKEK İNFERTİLİTESİ

Y kromozomunu insan hücre çekirdeğindeki diğer bütün kromozomlardan ayıran iki karakteristik özelliği; erkeklere özgü olması ve kromozomun genelinin rekombinasyona uğramamasıdır. Bu kromozomdaki DNA miktarı insan genomunun yaklaşık %1'ini oluşturur. Sitogenetik anomalilerin bir grubu, erkekte fertilitenin bozulması ile sonuçlanan spermatogenez bozukluğu ile birliktedir. Azospermi ve oligospermisi olan erkeklerde yapılan çalışmalardan elde edilen verilerin irdelenmesi %5,8'lik bir kromozomal anomali sıklığını ortaya çıkarmıştır. Azoospermik ve oligospermik infertil erkeklerde %4,2'lik bir sıklık ile seks kromozom anomalileri başı çekmektedir. Buna karşın otozomal anomaliler %1,5 sıklıkta gözlenmiştir.

Son zamanlarda yayınlanmış bir literatür incelemesinde; azospermi ve oligospermisi olan erkeklerdeki sitogenetik çalışmaların verilerinin toplamı sonucunda, Klinefelter sendromu ve mozaik Klinefelter sendromu azospermik erkeklerin %10,8'inde gözlenen en sık anomalidir. Klinefelter sendromu haricindeki seks kromozom anomalileri, azospermik erkeklerin sadece %1,8'inde ve oligospermik erkeklerin ise %1,6'sında gözlenmiştir (43).

1-) Y KROMOZOMU SAYISAL ANOMALİLERİ (Anöplidileri)

Klinefelter sendromu (47,XXY)

Klinefelter sendromu, 500 canlı erkek doğumda 1 oluşur ve azospermi vakalarının yaklaşık %10-14'ünde mevcuttur. Klinefelter sendromlu yetişkin erkeklerde, germ hücreleri yönünden oldukça fakir, atrofik ve hiyalinize testisler bulunur. Sendromun klasik klinik triadı ufak testisler, azospermi ve jinekomastidir. Seksüel diferansiasyondaki en sık anomalidir ve fazladan bir X kromozom varlığı söz konusudur. %90 vakada klasik formu 47,XXY iken %10 vakada 46,XY / 47,XXY mozaizmi söz konusudur. Birçok hasta puberte esnasındaki progresiv jinekomasti nedeniyle veya daha ileri dönemdeki azospermi ve infertilite nedeniyle yapılan araştırmalar sonucunda saptanabilir. Mozaik hastaların yaklaşık yarısında normal testisler ve kısmi spermatogenez olabilir.

Klasik formdaki birçok hasta pre-pubertal olarak testiküler hacim azlığı gösterir ve puberteden sonraki erişkinlerin %90'ı azospermiktir. Testis biyopsilerinde sıklıkla seminifer tübüllerin hiyalinizasyonu ile beraber spermatogenez yokluğu ve Leydig hücre hiperplazisi ile karşılaşılır. Hastalıkla ilgili ortaya çıkan diğer bulgular; uzun boy, kilo artışı, alt ekstremitelerde variköz venleri ve diabetes mellitustur.

Kleinfelter sendromundaki endokrin değişiklikler ise testiküler patolojiye bağlı olarak ortaya çıkar. Serum FSH seviyesi spermatogenik yetmezliğe sekonder olarak yükselmiştir, serum LH seviyesi de yükselmiştir ve serum testosteron seviyesi ise Leydig hücre yetmezliğinin sonucu olarak genellikle düşüktür. LH stimölasyonuna bağlı olarak östradiol üretimi arttığından bu hastalarda jinekomasti gelişir. Germ hücre eksikliğinin, testis dokusunda fazla miktarda bulunan X kromozomunun letal gen dozunun bir sonucu olduğu ve ilerlemiş germ hücre atrezisi sürecine sekonder geliştiği ortaya çıkmıştır.

Klasik form olan 47,XXY oluşum mekanizması, X kromozomunun mayoz esnasındaki ayrılmasına bağlıdır. Fazla X kromozomu vakaların yaklaşık %60'ında anne, %40'ında babadan köken alır. Problem birinci mayotik redüksiyon bölünmesi esnasında, X ve Y kromozom çiftlerinin ayrılacağı sırada oluşur. Her çiftten birinin iki kardeş hücreden birine gitmesi gerekirken eşleşmiş kromozomlar bir hücreye giderse; mayoz sonucunda olay babada ise 24,XY kuruluşuna sahip sekonder spermatozoid, olay annede ise 24,XX kuruluşuna sahip sekonder oosit meydana gelir. Daha sonra bu spermatozoid normal 23,X oosit veya bu oosit normal 23,Y spermatozoa ile birleşirse sonuçta 47,XXY embriyo oluşur.

46,XY / 47,XXY gonadal mozaikizmliler erkeklerin testislerinde sperm üretimine katılabilen değişken miktarda canlı XY germ hücresi vardır. Bu erkeklerin testislerinden normal haploid sayıda X veya Y kuruluşlu sperm elde edilebilmektedir. Haploid sperm iki mekanizma ile üretilebilir; testis tübüllerinin küçük bir yüzdesinde 46,XY / 47,XXY gonadal mozaikizm varsa; ya da 47,XXY erkek germ hücreleri canlı olup, mayoz ile normal haploid spermatozoa üretebilme yeteneğinde ise. Ancak son görüş 47,XXY germ hücrelerinin letal olduğu ve prematür atreziye gittikleri görüşüne ters olması dolayısıyla daha az olasıdır (42,43).

47,YYY

47,YYY konstitüsyonel kromozom yapısı yenidoğanlarda % 0,1–0,4 oranında görülebilir. Bu yapıya sahip erkeklerin çoğu fertildir ve kromozomal olarak normal 46,XY erkek veya 46,XX kız çocuk sahibi olabilirler. 47,YYY bir erkeğin anöploid çocuğu olma riskinin, 46,XY erkeğin riskinden daha yüksek olmadığı bildirilmiştir. Affekte bireylerdeki azalmış sperm üretiminin mekanizmasının, spermatogenez sırasındaki anormal mayotik eşleşme nedeniyle YY germ hücrelerinin çoğunluğunun spermatogenik duraklamasına sekonder olduğu düşünölmektedir. Bu hastalar tipik olarak uzun boylu ama fenotipik olarak normaldir. Yaklaşık %2'sinde agresif ve antisosyal davranışlar mevcuttur. Ancak Y kromozomunun bu davranışları predispoze edip etmediği açık değildir. YYY erkek

spermatogenik fonksiyonunu devam ettirebilir ve çoğu fertil olmasına rağmen semen analizleri normalden azoospermiye kadar değişkenlik gösterebilir. Hastaların büyük çoğunluğunda LH ve testosteron seviyesi normaldir, FSH seviyesi de normaldir fakat germ hücre hasarının oranına bağlı yükselme gösterebilir.

2-) Y KROMOZOMU YAPISAL ANOMALİLERİ

Y-Otozom ve X-Otozom Translokasyonları

Y kromozom parçasını içeren resiprokal translokasyonlar, yetersiz SRY nedeniyle farklılaşmamış gonaddan anormal testis belirlenmesi, mayoz sırasında hatalı seks kromozom eşleşmesine bağlı anormal spermatogenez ya da AZF bölgesinin defektif transkripsiyonu ile sonuçlanır. Fenotip değişmiştir ve sperm olgunlaşmasında duraklama ile sonuçlanabilen bu durum, mayoz sırasında bozulan seks kromozom eşleşmesinin ölçüsüne ve transloke parçanın kırık noktasının konumuna bağlıdır (43,44,45).

Karşılıklı X-Otozom translokasyonları; X kromozomundaki kırılma noktasının konumuna bakmaksızın erkek infertilitesine neden olurlar. Erkek heterozigotlar, sıklıkla azoospermi ile sonuçlanan ağır spermatogenik duraklama ile gelirler. Karşılıklı X-Otozom translokasyonlarında X lokuslarını içeren bir kromozom parçası, bir otozoma transloke olur ve X loküsleri otozomal gen ekspresyonunu kontrol eden elemanları etkiler. X inaktivasyon elemanlarının kontrolden çıkması nedeniyle X loküsleri içeren transloke kromozom parçasının transkripsiyonda aktif kaldığı düşünülmektedir. Transloke X kromozom parçasının X inaktivasyonundan kaçması germ hücre ilerlemesinin genetik kontrolünü bozar ve primer spermatosit aşamasında mayotik duraklama ile sonuçlanmasına neden olur (43,45).

Marker ve Ring Kromozomlar

Marker veya ring kromozom taşıyıcılarında, spermatogenik eşleşme bozukluğuna bağlı mayotik arrest riski ve sıklıkla spermatositlerde maturasyon arresti ile sonuçlanan instabilite riski vardır (43).

İnversiyonlar

Otozomal İnversiyonlar;

1 nolu kromozomun perisentrik inversiyonları dışında genellikle spermatogenezle ilgili problem yaratmazlar. Chandley ve ark. erkek germ hücresinin mayotik duraklaması ile sonuçlanan, heterozigot inv(1) taşıyıcılarında birinci mayoz esnasında yetersiz sinaps oluşumuna bağlı mayotik eşleşme bozukluğu gözlendiğini bildirmişlerdir (25).

Kromozom 9 ile ilgili çalışmalar 9p23'deki bazı lokusların testiküler gelişim için gerekli olduğunu göstermiştir. 9p'deki bu lokusların Y kromozomu tarafından kontrol edilen seksüel gelişme faktörleriyle bir interaksiyon içinde oldukları düşünülmektedir. Bu bölgelerdeki bir delesyon, dengesiz duplikasyon veya inversiyon sonucu dozaj kompanzasyon fonksiyonu bozulmakta ve erkek zigotların gelişimi etkilenmektedir (46,47,48).

Y kromozomunun perisentrik inversiyonu;

inv(Y) perisentrik inversiyonları genellikle dengeli düzenlenmeler olduğundan çoğunlukla anormal fenotipik değişiklikler göstermezler. Ancak kırık noktalarında oluşabilen küçük delesyonlar oligospermi gibi önemli bozukluklara neden olabilirler (49).

İzokromozom

46,XY karyotipli bir zigotta, erken mitotik dönemdeki bir hata idic(Y) formunu oluştururken sıklıkla 45,X hücre serisini de meydana getirir. Böyle mozaik vakalardaki seksüel determinasyon etkin olan hücre serisine göre gelişim gösterir; örneğin, 46,XY etkin ise erkek fenotipi, 45,X etkin ise Turner fenotipi ve her iki hücre serisi de gonada varsa miks gonadal disgenezis gelişir. Ancak idic(Y) kromozomu SRY genine sahip değilse testis determinasyonu olmaz, SRY varsa miks gonadal disgenezis gelişebilir.

İzokromozom, p kolunun disentrik izokromozomu idic(Yp) ise SRY varlığından dolayı testiküler gonadogenez başlamasına rağmen, Yq'daki kayba göre spermatogenez problemleri ve Leydig hücre agenezisi oluşabilir. idic(Yq) ise yine hastanın fenotipi SRY varlığına göre normal ya da miks gonadal disgenezis olabilir. 45,X / 46,XY mozaisizmi ile, periferik kan lökositlerindeki 45,X ve 46,XY hücrelerinin sayısı (frekansı) her zaman fenotip ile korelasyon göstermeyebilir (50,51,52,53,54).

Yq Delesyonları

İnsan Y kromozomu yeniden düzenlenmelerinin erkek fertilitesinde rol oynadığı ilk kez 22 yıl önce erkek metafaz kromozomları karyotiplerinin incelenmesi sırasında fark edilmiştir. Heterokromatik bölge ile ilgili yapılan çalışmalarda bu bölgenin varyasyonel olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla heterokromatik bölge olan Yq12'nin genetik olarak inert olduğu, erkek germ hücrelerinin gelişimi için hayati önemi olan en az bir genetik faktörün distal Yq11 bölgesinde lokalize olduğu düşünülmüştür. Böyle Y delesyonlarının azospermi ile sonuçlanmasından dolayı Y faktörü de Azospermi Faktörü (AZF) olarak adlandırılmıştır (30,55).

Karyotip analizlerinde mikroskopla görülebilen Yq11 düzenlenmeleri olan infertil erkeklerin testis doku kesitlerinin histolojik analizleri, germ hücre gelişmesinin bu düzenlenmelerden farklı dönemlerinde etkilenebildiğini göstermiştir. Dolayısıyla AZF lokusunun bir kısmında birden çok genin etkin olduğu ve bu genlerin spermatogenez boyunca farklı dönemlerde fonksiyonel oldukları öne sürülmüştür. Yq11 bölgesine, X kromozomu ile crossing-over yapmadığından dolayı gen lokuslarının haritalanması için kullanılan genetik bağlantı analizi (linkage analysis) yapılamamıştır. Moleküler delesyon haritalanması için ilk genomik Y-DNA fragmanlarının klonlanmasından sonra Yq11'deki AZF'nin haritalanması için de bu metod seçilmiş oldu. Bu Y fragmanları mikroskopla görülebilen Yq11 delesyonları olan infertil erkeklerin Y kromozomlarında sırayla yerleştirilerek haritalanmıştır. Yq11 için o zamana kadar ki en detaylı haritalama '92 yılında Ma ve ark. tarafından 39 Y-spesifik DNA probu ile yapılmıştır (56). Bu harita idyopatik non-obstrüktif azospermili erkeklerin Yq11 kromozom bölgesinde farklı büyüklükte interstisyel mikrodelesyonların varlığını ilk kez belirlemesi açısından önemlidir. Hastaların azospermisinin idiopatik olarak tanımlanmasının nedeni karyotiplerinin normal 46,XY olmasıdır. Bu sonuçlar Yq11 bölgesinde iki veya daha fazla AZF'nin var olabileceği sorusunu da akla getirmektedir.

İnsan Y kromozomunun karşılaştırmalı fiziksel haritalarında PCR (Polymerase Chain Reaction) ile saptanabilen yüzlerce Y-DNA '*landmark*'ı yerleştirilmiştir ve bunlar da STSs (Sequence Tagged Sites) olarak adlandırılmıştır. Birçok ülkede yapılan çalışmaların bu haritalara katkısı sonucu spermatogonik yetmezlikli bazı hastalarda olayın Y kromozom defektlerine bağlı olduğu saptanmıştır. Bu durum için moleküler olarak en çok araştırılan Y kromozom segmenti Yq11'deki AZFc bölgesidir. Y kromozomu AZFc bölgesi, non-obstrüktif azospermili ve bir kısım ağır oligozoospermili erkeklerde %13 *de novo* olarak delesyona uğrayabilir (46,57). AZFc delesyonlu erkekler infertil olmalarına rağmen fiziksel olarak sağlıklıdırlar. AZFc bölgesel yokluğunda spermatogonik ürün büyük oranda hasar görmüştür ve hatta bazı vakalarda testisler hiç germ hücresi içermezler (58). Bu durumda AZFc'nin primordial germ hücrelerinin spermatogonyal kök hücrelere farklılaşmasını etkilediği düşünülmüştür. AZFc bölgesel delesyonlarında etkilenen tanımlanmış en önemli kısım DAZ (Deleted in Azoospermia) genleridir. Bu genler özellikle spermatogonyada (ve ileri dönemi olan primer spermatositte) eksprese edilmiş ve bir RNA-binding proteinin yapımında yer aldıkları saptanmıştır. DAZ yokluğu ağır spermatogonik defektlere yol açabilir (57,59).

Son dönemlerde PCR teknolojisinin geliştirilmesi spesifik genomik Y-DNA markerlerinin sayısında eksponansiyel bir artış mümkün kılmıştır. Artık Yq11'de spesifik bir

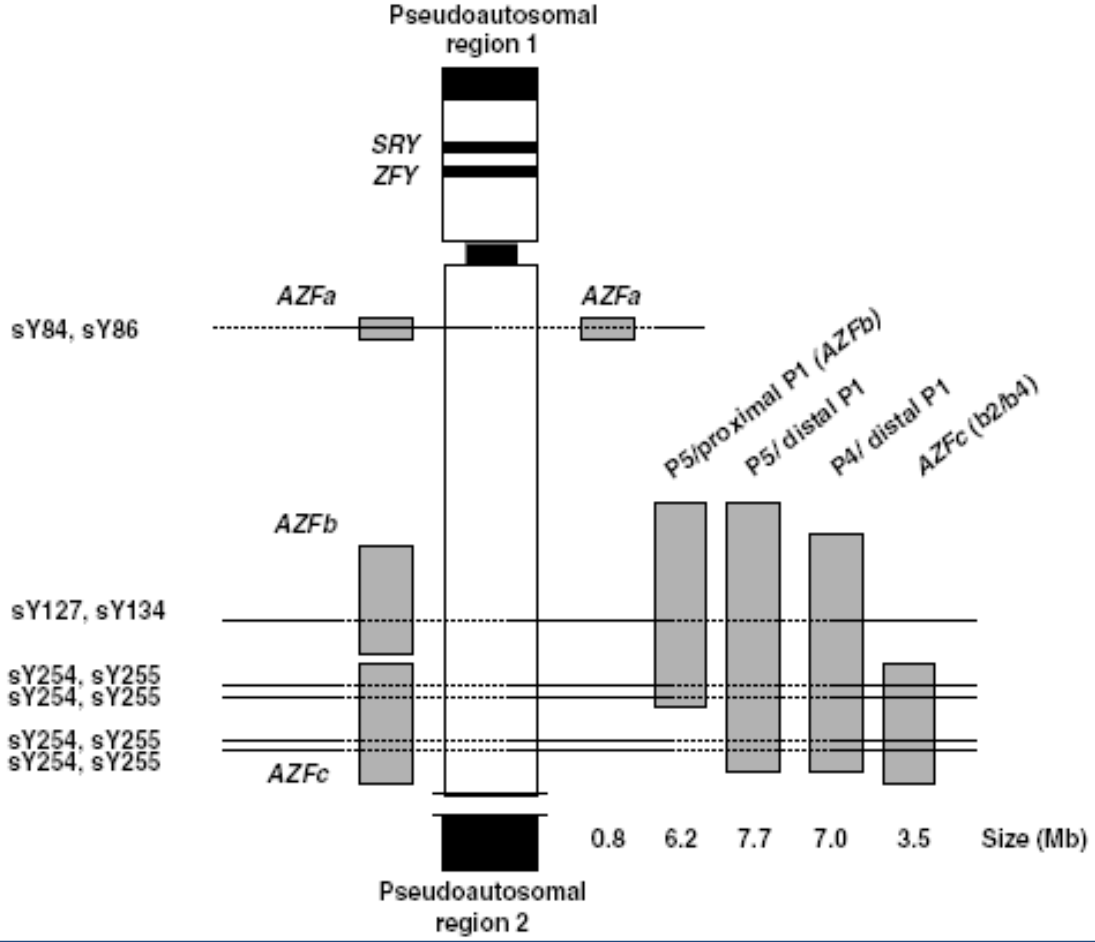
marker loküs oluşturmak için sadece 15–25 nükleotidlik küçük STSlere ihtiyaç vardır. Yine '92 yılında Vollrath ve ark. sadece PCR ile yapılmış Y kromozomunun uzun kolunun ilk STS interval haritasını oluşturdular. Sitogenetik olarak Y delesyonları olan 96 hastalık bir panelde 110 STS kullanılarak Yq11 bölgesi 23 alt intervale ayrılabilmiştir (60). İnterval 5'de 5A-5Q ve interval 6'da 6A-6F alt intervalleri, '86 yılında Vergnaud ve ark. tarafından tanımlanan nomenklatüre göre belirlenmişti (20). Bu delesyon haritalarında kullanılan STS'ler o laboratuvara gelen genomik DNA örneklerinden elde edildiğinden her laboratuvar aynı DNA panelini haritalama için kullanmadıkça genel bir delesyon haritası oluşturmak çok zordur. Bu yüzden aynı zaman zarfında Yq11 için iki delesyon haritası ortaya çıkmıştır; Vollrath haritası Yq11'i 23 parçaya bölerken (5A-6F), Vogt haritası Yq11'i 25 parçaya bölmüştür (D1-D25) (30).

Bu haritalarda üç farklı AZF bölgesi tanımlanmıştır:

AZFa (JOLAR) Vollrath'a göre kabaca interval 5C'ye karşılık gelirken, Vogt'a göre interval D3-D6'ya karşılık gelir;

AZFb Vollrath'a göre interval 5O-6B iken, Vogt'a göre interval D13-D16'ya karşılık gelir;

AZFc (KLARD) Vollrath'a göre interval 6C-6E iken, Vogt'a göre interval D20-D22'ye karşılık gelir (30). Günümüze kadar yayınlanmış raporlar her ne kadar bu üç bölgeden biri ile uyum gösteriyorsa da son zamanlarda AZFd bölgesinden bahsedilmektedir (31). (Şekil-2: Güncel delesyon modelinin şematik görünümü)



Şekil-2: Y-Kromozomunun ve güncel delesyon modellerinin şematik görünümü. Bu model Vogt ve ark. tarafından (1996) konulmuştur. AZFa, AZFb, AZFc olmak üzere üç alt bölgeye ayrılmıştır ve kromozomun solunda yer alıyor. Repping ve ark. (2002)'nin modelinde kromozomun sağ tarafında yer almakta. STS primerlerinin yerleride yatay çizgisel olarak gösterilmiştir (61,62).

İnterstisyal delesyonlar genellikle Yq bölgesindeki, AZFa (sY83-sY165), AZFb (sY110-RBM2), AZFc (sY233-sY159), AZFd (sY145-sY221{interval 6E}) olarak tanımlanan dört bölgede meydana gelirler. İnfertiliteye neden olan bu patolojik mikrodelsyonlar sıklıkla, AZFb ile AZFc arasında Kent-First ve arkadaşları tarafından yeni tanımlanan bir bölge olan AZFd'de (% 19,6) ve AZFb'de (%13) meydana gelmektedir. İnterstisyal mikrodelsyonların diğer iki bölgedeki frekansı ise AZFc'de (% 6,5) ve AZFa'da (% 3,3) olarak bildirilmiştir. İnfertil bazı erkeklerde AZFd bölgesindeki sY152 ve sY153'de tekli STS mikrodelsyonu saptanmıştır. AZFd mikrodelsyonu olan bireylerde testiküler fenotip, azospermiden anormal morfoloji gösteren normal sperm sayısına kadar geniş bir yelpazede dağılım gösterir (31).

İnsan Y kromozomu kısa kolunda ise herhangi bir AZF bölgesine rastlanmamıştır ancak bu bölgeden yapılan moleküler klonlama çalışmaları sonucu insan testisinde ekspresyon gösteren ZFY, TSPY gibi farklı genler izole edilebilmiştir. İnterstisyel genomik DNA delesyonları Yq11'de major bir mutasyon gibi etki gösterirken, Yp'de böyle bir etki olmaz (63).

Yq11 Bölgesindeki Tekli STS Delesyonları (*Mikrodelesyonlar*)

Birçok STS, Yq11'de bulunan küçük genomik DNA fragmanlarının delesyon analizi için kullanılır. Böylece erkek infertilitesindeki tekli STS delesyonlarını *de novo* mutasyonlar olsalar bile tek başlarına değerlendirmek zordur. Polimorfik Y delesyonlarında özellikle sY153 (AZFd), sY207 ve sY272 (AZFb) tekli delesyonlarının olması erkek infertilitesi ihtimalini kuvvetlendirmektedir. Ayrıca bu delesyonlar son zamanlarda evrimsel olayların açıklanmasında da kullanılmaktadır (64).

Son yapılan bir başka çalışmada ise infertil ve spermatogenik yetmezliği olan iki bireyde Y kromozomu USP9Y (DFFRY) geninde 4 baz çiftlik delesyon saptandığı bildirilmiştir. USP9Y genindeki bu *de novo* mutasyon sonucu bir ekson etkilenmiş ve spermatogenezde yer alan önemli bir protein yapısı bozunmuştur. Spermatogenik yetmezliğe neden olan ilk tek gen mutasyonunun bildirilmesi açısından önemli bir çalışmadır (65).

3-) AZF BÖLGELERİNDEKİ İNTERSTİSYAL DELESYONLARIN MOLEKÜLER ORİJİNİ

AZF bölgelerinde yapılan moleküler çalışmalar, interval haritalanmasına göre karşılaştırıldığında farklı laboratuvarlarda tanı konmuş infertil hastalardaki bulgular benzerlikler göstermiştir. Dolayısıyla Yq11'deki mutasyona eğilimli noktaların yaklaşık sınırları belirlenebilmiştir. Bu kadar farklı delesyon olaylarının ortaya çıkmasına neden olan moleküler yeniden düzenlenmelerin mekanizmaları ve orijinleri hakkında çok fazla şey bilinmemektedir. Genomik DNA bölgelerindeki mutasyona eğilimli noktalar sıklıkla homolog tandem tekrarlayan lokal DNA bloklarıdır. İnterstisyel delesyonlar muhtemelen babadaki spermatogenezin mayozları esnasındaki intrakromozomal eşit olmayan crossing-over olayları boyunca oluşmaktadır. Bu da AZFc'deki delesyonların niçin a ve b'den daha sık olduğunu açıklayabilir çünkü lokal tekrarlayan DNA blokları, yüksek oranda repetatif dizi içeren heterokromatik Yq12'ye komşu olan AZFc bölgesinde daha fazladır. YAC (Yeast Artificial

Chromosome) klonları ve bir seri Y-spesifik problemlerle yapılan fiziksel haritalama çalışmaları bu genomik Y bölgesinin AZFc'nin bir kısmını da içine alan büyük amplifiye DNA alanlarına da sahip olduğunu göstermiştir (30,66,67,68).

Y kromozomal yeniden düzenlenmelerin hastanın babasının germ hücrelerindeki mayoz esnasında veya hastanın erken embryogenezi sırasında oluştuğu sanılmaktadır. Y kromozomu baba tarafından kalıtıldığı için büyük çoğunluğu rekombinasyona uğramaz. Böylece Y kromozomal DNA polimorfizmi atasal erkek soylarla ilgili hemen bütün bilgiyi içerir. Evrimsel bir araç olarak Y kromozomu yapısal haploidisi nedeniyle de potansiyel olarak kendi mutasyon prosesini oluşturmuştur. Y kromozomundaki bir loküs farklı evrelerde allelleri arasında sekans değişimi yapar. İntra-allelik ve inter-allelik prosesleri anlamak, genetik hastalıkları izah etmekte giderek önem kazanmaktadır. Bu genetik durumlar geniş trinükleotid tekrar dizilerinden minisatellitlerdeki allellere ve loküsdeki spesifik tandem tekrar eden yapılarıdaki değişikliklere eşlik edebilmektedir (69).

Minisatellitler, 10–50 bç'lik kısa tandem diziler içerir ve genellikle GC yönünden zengin tekrar birimleridir. Ancak insan Y kromozomuna spesifik olan haploid minisatellit loküsü MSY1'de, 48–114 dizili AT yönünden zengin 25 bç'lik tekrar birimlerinde beş farklı varyant saptanmıştır. Y kromozomundaki bu en değişken bölge MVR-PCR (Minisatellit Variant Repeat-PCR) kullanılarak incelenmiştir (70).

4-) AZF BÖLGELERİNDEKİ FERTİLİTE İLE İLGİLİ GENLER

Her AZF bölgesi için en az bir fonksiyonel fertilitate geni olduğunu söylemek mümkündür. Bu fonksiyonel genin, bulunduğu AZF bölgesinde delesyona uğradığı durumlarda aynı patolojik fenotipi oluşturması beklenir. Çeşitli araştırma grupları bu bölge için birkaç aday gen izole etmişlerdir (71).

RBM ve DAZ Gen Aileleri

İzole edilen ilk Y genleri testiste spesifik RNA bağlayan proteinleri kodlayan iki gen ailesine aittir: Bunlar RBM (RNA Binding Motif) ve DAZ (Deleted in Azoospermia) gen aileleridir. Daha önceden SPGY (Spermatogenesis Gene on Y) olarak adlandırılan genin artık DAZ gen ailesinden olduğu bildirilmiş ve DAZ2 olarak yeniden adlandırılmıştır. DAZ gen ailesinin bütün kopyaları AZFc bölgesinde haritalanmıştır. RBM gen ailesi kopyaları ise Yp'nin proksimalinde ve Yq11'de dağılmıştır ancak en fonksiyonel olanları (RBM1) AZFb

bölgesinde haritalanmıştır (72,73). RBM genleri son zamanlarda RBMY1A1 (RNA binding motif protein, Y chromosome, family 1, member A1) olarak da anılmaktadır.

Her iki gen ailesinin de atasal olarak otozomal genlerden evrimleşerek geliştiği görülmektedir. Birçok dokuda eksprese edilen ve kromozom 6 üzerinde haritalanmış olan hnRNPG geni ile RBM1 genlerinin paylaştığı sekanslar % 67 oranında benzerlik göstermektedirler. RBM genleri 12 ekson içerirler ama ekson 8 ve 10 esasında ekson 7'nin tandem tekrarından ibarettir. DAZ genleri ise erkek germ hücre serisinde eksprese edilen ve kromozom 3p25 üzerinde haritalanmış olan DAZL1 geni ile % 89 oranında sekans benzerliği göstermektedirler (72). DAZL1 (DAZ-Like); daha önceden DAZH, DAZLA, SPGYLA olarak tanımlanmaktaydı. DAZ genleri 10 ekson içerir ve sadece ekson 7 repetetiftir. Dolayısıyla DAZ transkriptleri hayli polimorfik olarak saptanmıştır. Bunun “*alternative splicing*” ve “*exon skipping*” mekanizmaları tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir (34,71,72,74,75,76,77,78).

Testis spesifik RNA-binding proteinlerinin spermatogenez esnasında RBM ve DAZ genleri tarafından kodlandığı saptanmıştır. RNA-binding proteinler olan RBMp ve DAZp proteinlerinin spermatogenezde rol oynadıkları ve RBMp'de meydana gelen ‘*splicing*’ olaylarının da hayati önemi olduğu bildirilmiştir (72,79,80).

TSPY Gen Ailesi ve SMCY Geni

İzole edilen diğer iki gen grubu, TSPY (Testis Specific Protein Y-encoded) geni ve SMCY (Selected Mouse cDNA on Y) genidir ve her ikisi de AZFb bölgesinde haritalanmıştır. TSPY de, RBM gen ailesi gibi bir Y-spesifik gen ailesidir ve memelilerin Y kromozomunda evrimsel varlığını korumaktadır. Ancak herhangi bir otozom kromozom üzerinde homolog gen kopyası henüz tespit edilememiştir. Bu gen kopyalarının çoğunluğu Y kromozomu kısa kolunun proksimal bölgesindedir. AZFb'deki TSPY ve RBM gen kopyalarının birbirleriyle bağlantılı olup olmadıkları da henüz bilinmemektedir, fakat proksimal Yp'de bazı RBM gen kopyalarının varlığı gibi majör TSPY (TSPY-A) loküsünün de var olduğunun bulunması AZFb'deki her iki gen ailesinin bağlantı ihtimalini kuvvetlendirmektedir. TSPY genleri proto-onkogen SET ve nükleozom-toplama faktörü NAP-1 ile homoloji gösteren proteinler kodlar ve TSPY proteinlerinin spermatogonyal proliferasyon ile alakalı bir fonksiyon gösterdikleri sanılmaktadır (32,61).

SMCY'nin homolog bir gen kopyası da X kromozomu üzerindedir (SMCX) ve SMCY geni spesifik minör histokompatibilite elemanlarından biri olan H-Y antijenlerini kodlar (HLA-B7, SMCY'deki peptidlerden biri olarak tanımlanmıştır) (30).

X-Y Homolojisi Gösteren Genler

Erkek fertilitesi çalışmalarında X-Y Homolog gen grubuna olan ilgi ve önemleri giderek artmaktadır. Bu gruptaki dört önemli gen şunlardır;

1-)DBY/DBX (Dead-Box Y/X) genleri, hücre metabolizmasında anahtar görevi gören ATP-bağımlı RNA helikaz enzimlerini kodlayan DEAD-box protein ailesine aittir.

2-)DFFRY/DFFRX (*Drosophila* Fat Facets Related Y/X) genleri en erken izole edilenlerdendir. Bu genler *Drosophila*'daki faf proteini ile homologdur. Faf proteininin hücre stabilitesini regüle eden proteinlerin '*de-ubiquitinating*' (ubikütinsizleştirme) prosesinde fonksiyonu olduğu sanılmaktadır [USP9Y geni olarak da tanımlanmıştır].

3-)EIF1AY/ EIF1AX (Essential Initiation-translation Factor 1A, Y isoform / X isoform) genleri. EIF1AX proteini, proteinlerin inisiyasyon ve translasyonunda yer alır ve Y isoformunun da benzer bir fonksiyon gördüğü sanılmaktadır.

4-)UTY/UTX (Ubiquitous Transcribed motif Y/X) geni diğer bir erkek spesifik minör histokompatibilite antijenlerinden biri olan H-YD^b antijenini kodlar ve TPR (tetratricopeptide-repeat) ailesi ile homoloji gösterir.

Bütün bu genler birçok dokuda eksprese edilmiştir. DBY, DFFRY ve UTY genleri AZFa'da haritalanmışken, EIF1AY geni AZFb bölgesinde haritalanmıştır (23).

BPY1–2 ve TTY1–2

Erkek fertilitate genleri için AZFc bölgesinde analiz edilen diğer aday genler ise;

BPY2 (Basic Protein Y2), TTY2 (Testis Transcript Y2) ve PRY (PTP-BL Related Y) genleridir. Her üç gen de Y kromozomunda testise spesifik bir transkripsiyon paterninde rol alırlar ve AZFc bölgesinde multi kopyaları vardır. TTY2 ve PRY proksimal Yp'de de haritalanmış olmalarına rağmen spermatogenezdeki potansiyel fonksiyonları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (81).

Testis-spesifik transkripsiyon paterninde rol alan diğer Y kromozomuna ait genler; BPY1 (Basic Protein Y), TTY1 (Testis Transcript Y1), CDY (Chromo Domain Y) ve XKRY (XK Related Y) genleridir (30).

Bunların dışında X-Y homolojisi olan ve multibl doku ekspresyonu gösteren TB4Y (Thymosin β 4, Y isoform) geni Yq11'deki AZFa, AZFb, AZFc bölgeleri ve proksimal Yp'den farklı bir bölgede haritalanmıştır (30).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi:

Bu çalışma 2003 Mart – 2007 Ağustos tarihleri arasında Androloji polikliniğimize infertilite nedeniyle başvuran hastalarımız arasında non obstrüktif azoospermi (NOA) tanısı konan ve bu nedenle mikro-TESE operasyonu yapılan veya önerilen hasta grubunu kapsamaktadır. Bu hastalardan infertilite nedeniyle ön değerlendirme için yapılan testler (spermiogram, FSH, LH, serbest testosteron, total testosteron, prolaktin, inhibin-b, karyotip analizi, Y-kromozom mikrolezyon araştırması), mikro-TESE operasyonu ve sonuçları, alınan testis materyalinin histopatolojik değerlendirmesi aşağıda belirtilen standartlara göre yapılmış ve bilgileri kaydedilmiştir.

Korunmasız en az 1 yıllık düzenli ilişki sonucu gebelik gerçekleştirememiş bireyler infertil olarak kabul edildi ve erkek faktörün tespiti ve tedavisi için değerlendirmeye tabi tutuldu. Kadın faktörün tespiti ve tedavisi için hasta eşleri Kadın Doğum Kliniğine yönlendirildi. Non obstrüktif azoospermi tanısı konan hastalarımıza çocuk istemeleri durumunda mikro-TESE önerildi. Sperm bulunması halinde sperm dondurma ve eşine ICSI (intrastoplazmik sperm enjeksiyon) uygulaması için Kadın Doğum Kliniği Tüp Bebek bölümüne yönlendirme yapıldı.

İnfertilite nedeniyle başvuran hastalarımızın ön değerlendirilmesi:

Anamnez, fizik muayene, spermiogram, endokrin profillerin değerlendirilmesi, karyotip analizi, gerektiğinde scrotal USG ve azoospermik hastalar için Y-kromozom mikrolezyon araştırmasını kapsamakta idi.

ANAMNEZ

Sorgulama Formu:

- Hasta ve eşinin kimlik bilgisi
- Sigara, alkol vb. madde kullanımı
- Önceki evlilik hikâyesinin varlığı/yokluğu, varsa gebelik hikâyesi
- Evlilik süresi
- Korunmasız ilişki süresi
- Cinsel ilişki sıklığı
- Hasta ve eşinin akrabalık durumu

- Hastanın ve eşinin yakın akrabalarında infertilite hikâyesi
- Geçirilmiş pelvik cerrahi operasyon hikâyesi; inguinal herni, varikosel vb.
- İnmemiş testis ve orşit hikâyesi
- Tanısı konmuş bir hastalığın varlığı
- Kullandığı ilaçlar
- İnfertilite için daha önceden gördüğü tedaviler
- Kemoterapi, radyoterapi hikâyesi

Fizik muayene:

- Dış fiziki görünüş
- Erkek tip vücut kıllanmasının varlığı/yokluğu
- Meme muayenesi
- Varikosel muayenesi
- Penisin değerlendirilmesi
- Skrotum, her iki testis ve epididim muayenesi
- Vas deferens değerlendirilmesi

Spermiogram Değerlendirme:

Hastalardan 3–5 günlük cinsel perhiz süresi sonrasında laboratuvar şartlarında mastürbasyon ile ejakülat örnekleri alındı. Faz-kontrast mikroskopunda (Nikon®) 200x büyütmede bakılarak WHO (World Health Organization, 1999) kriterlerine göre değerlendirme yapıldı. Sperm bulunmayan hastalardan 2–3 hafta sonra ikinci inceleme için tekrar örnek alınarak analiz tekrarlandı. Sperm bulunmayan hastalarda örnekler pellet testi (2000g de 10dk santrifüj edilerek faz-kontrast mikroskopta inceleme) ile tekrar değerlendirildi. Sperm bulunmayanlar azospermi olarak kabul edildi. Bu hastalara çocuk sahibi olmayı istemeleri durumunda Mikro-TESE yöntemi önerildi.

Endokrinolojik Değerlendirme:

Hastalarımızdan sabah aç karna periferik kandan jelli kuru tüplere 10cc kan örneği alındı. Labarotuvarda alınan kanlar 4000g de 5 dk santrifüj edilerek incelendi. Serbest testosteron için RIA (Radio-Immuna-Assay)'ile 'DSL-4900 ACTIVE®' kiti kullanılarak kantitatif ölçümleri yapıldı. FSH, LH, prolaktin, total testosteron ölçümü mikropartikül yöntemiyle CMIA (Chemiluminescent Microparticle Immunassay) ARCHITECT® kiti kullanılarak kantitatif ölçümler yapıldı ve ölçüm sonuçları kaydedildi. İnhibin-B için DSL-10-84100 ACTIVE® (ABD) kiti kullanılarak ELISA (Enzyme Linked Immunabsorbent) ile dimerik inhibin-B ölçümleri yapıldı. Sonuçlar kaydedildi.

Genetik Değerlendirme:

Azoospermili bütün hastalarımıza karyotip analizi ve bunla beraber Y-kromozom mikrolelesyon araştırması yapıldı. Mikrolelesyon araştırması Flöresan PCR (Polymerase chain reaction) ile değerlendirildi.

- **Sitogenetik (Karyotip) Analiz**

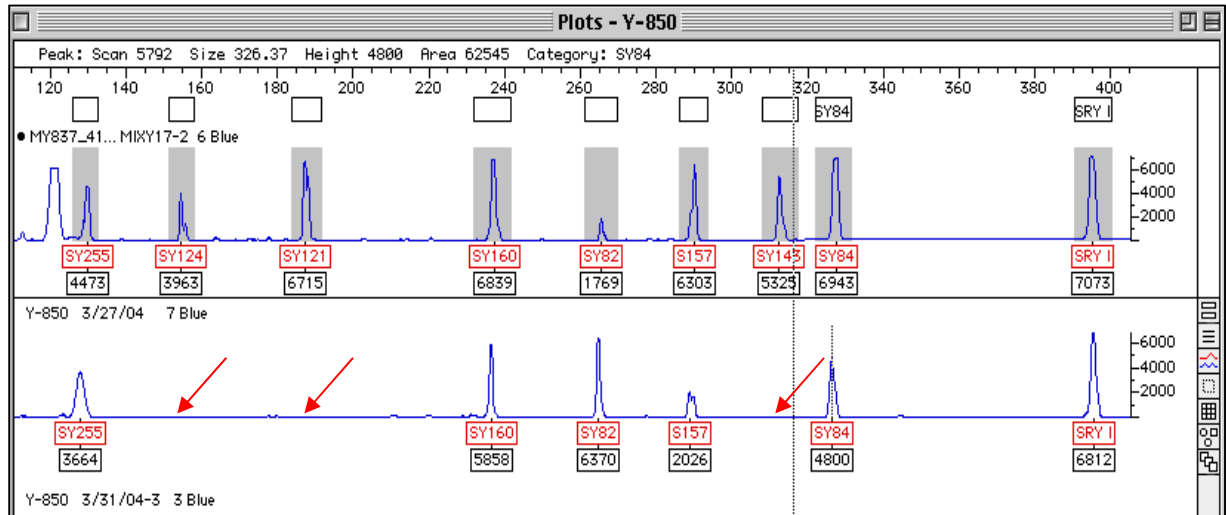
Karyotip analizi için infertil bireylerden 5 ml'lik lityum heparinize tüplere 2 ml periferik kan toplandı. 0,5 ml kan örneğine 0,8 ml Fetal Bovine Serum Albumini (Sigma, ABD) içeren HAM'S F-10 medyumunu (Biochrom, Almanya) üzerine 0,04 ml L-Glutamin, 0,04 ml Penisilin-Streptomisin ve 0,5 ml fitohemaglutinin eklendi. 37°C'de 72 saat inkübasyonun 68. saatinde sonra 50 µl etidyum bromür eklendi ve 100 µl kolşemid (0,05 mg/ml) eklenerek 3 saat sonra hücreler erken metafazda harveste girer ve GTG bantlama (Gimza-Tripsin-Gimza bantlama) için hazırlanmış olur. Metafaz kromozomları Olympus Bx500 ışık mikroskop ve imaj analiz software (Metasystem, Almanya) programı ile analiz edildi. Bilgiler kaydedildi.

- **Flöresan PCR İnceleme**

AZFa, b, c, SRY, ZFXIZFY ve Y distal heterokromatin bölgelerini içeren toplam 28 primer çiftini görüntülemek için 4 multipleks FL-PCR formatı geliştirildi. Mümkün olduğunca fazla STS markörü kullanmak delesyona uğrayan bölgelerin doğru tanımlanmasını artırdı ve yanlış negatif sonuç olasılığını azalttı. Tüm primer çiftleri dried oligonükleotidler olarak sentezlendi ve her çift için forward (ileri) primeri 6-HAM, HEX veya TET florokromları kullanılarak 5' flöresan işaretleme yapıldı. Her DNA örneği 28 lokusun görüntülenmesinin sağlayan dört ayrı multipleks primer miski ile amplifiye edildi (çoğaltıldı).

PCR, Thermocycler PCR makinasında (PE Applied Biosystems) 20 µl hacimde 1.5mM MgCl₂, 200µM her dNTP'den, 2,5 IU TaqGold Polimeraz ve her primer çiftinden 10 pmol içerecek şekilde yapıldı. Multipleks PCR reaksiyonunun termal siklus koşulları 95°C'de 10 dakika başlangıç denatürasyon basamağını takiben 94°C'de 1 dakika denaturasyon, 60°C'de 1 dakika açılma ve 72°C'de 1 dakika uzamayı içeren 35 siklus izledi. Son basamak 72°C'de 15 dakika uzama fazını içeren işlem tüm PCR ürünlerine uygulandı. Her multipleks PCR reaksiyonu için fertil bir erkek ve bir kadından oluşan 2 pozitif kontrol ve bir negatif kontrolün kanından (100 ng/µl) genomik DNA ekstrakte edilerek paralel şekilde çalışıldı. PCR reaksiyonundan sonra 15 µl yükleme kokteyli (13,5 µl formamid ve 1,5 µl Genescan ROX500 beden standardında, Appiled Biosystem) içeren her multipleks amplifikasyon ürününden 1 ml toplandı. Örnekler 95°C'de 5 dakika denatüre edildi ve direk buza saplandı. Her PCR ürünü kapiller elektroforez ABI Prism 310 genetik analizerde (PE Applied Biosystem) çalışıldı ve Genescan ve Genotyper software (PE Applied Biosystem) programı kullanılarak dizilendi (Resim-A). Delesyon saptanan her örnek multipleks PCR'daki koşulların aynısı kullanılarak singleplex PCR yöntemi ile yeniden analiz edildi. Singleplex PCR'da markör için eleme kriterleri; delesyona uğrayan bölgenin ilk ve son STS markörleri ve bir tane de delesyona uğrayan bölgenin ortasından seçilerek eleme yapıldı.

İncelemeye tabi tutulan bölgeler; SRY-sY14, sY81, sY82, sY83, sY84, sY86, sY87, sY88, sY182, sY121, sY124, sY127, sY128, sY130, sY133, sY134, sY135, sY143, sY145, sY152, sY157, sY158, sY254, sY255, sY160 (Y-distal heterokromatin), ZFX/ZFY



Resim-A: Örnek inceleme; Üst bölümde delesyonu olmayan kontrol hastasının lokusları görülmekte, alt bölümde incelemeye tabi tutulan hastanın delesyonları gösterilmekte. Alt bölümde kırmızı ok işareti ile gösterilen lokuslarda (SY124, SY121, SY143) silinme (delesyon) mevcut.

Mikro-TESE prosedür:

Genel veya spinal anestezi altında spine pozisyonunda yapıldı. Önce scrotumdan 3–4 cm lik orta hat insizyonu yapılarak cilt ve cilt-altı dokular açıldı ve testis ortaya çıkarıldı. Daha sonra mikroskop eşliğinde testis yaklaşık 1-2cm lik insizyonla açılarak tübüller görüldü. 20-40x büyütme altında dolgun, büyük ve parlak görünümde olan tübüllerden örnek alınarak içinde yaklaşık 1cc human tubal sıvı mediumu bulunan petri kablarına kondu. Eş zamanlı olarak spermatozoa aranması için aynı ortamda bulunan histopatoloğa verildi. Histopatolog petri kabındaki örnekleri küçük parçalara ayırarak faz-kontrast mikroskopunda spermatozoa ve spermatid aradı. Örneklerin her biri testisin farklı yerlerinden alındı. Açılan testiste spermatozoa bulunmadığı zaman diğer testis açılarak aynı işlemler tekrarlandı. Operasyon esnasında spermatozoa bulunduğu takdirde sperm dondurma işlemi için örnekler Tüp Bebek Kliniğine gönderildi. Testisten bir parça dokuda histopatolojik değerlendirme için alındı ve bouin solüsyonuna konularak patoloji bölümüne gönderildi. Kanama kontrolü bipolar koagülasyonla sağlandıktan sonra testis ve scrotum anatomik planda kapatıldı. Mikro-TESE aşamaları Resim-B gösterilmiştir.

Histopatolojik Değerlendirme:

Bouin solüsyonundaki testiküler doku örnekleri hemotoksilen ve eosin boyaları ile boyanarak mikroskop altında x 400 büyütmede patolog tarafından incelenerek yapıldı. Histopatolojik sonuçlar 3 grup başlıkta değerlendirildi. Germ hücre aplazisi (sertoli cell only), spermatogenetik duraklama (maturasyon arresti) ve hipospermatagenez olarak gruplara ayrıldı. Ayrıca her bir örnek için Johnsen skorlaması da yapılarak bilgiler kaydedildi.

İstatiksel Çalışma

Elde ettiğimiz veriler bilgisayar ortamında SPSS 11,5 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki karşılaştırma ve istatiksel anlamlılık için, Fisher exact test, Independent Samples Test, Mann-Whitney U Testten faydalanıldı.



Resim-B: Mikro-TESE aşamaları **A:** Her iki testisin görünümü, **B:** Scrotumdan orta hat insizyonu, **C:** Testisin dışarı çıkarılması, **D:** Tunikanın kesilerek tübüllerin ortaya konulması **E:** Mikroskop altında cerrahın tübüllerini incelemesi, **F:** Mikroskopta dolgun, parlak tübüllerin görünümü, **G:** İyi görünümdeki tübüllerin alınarak medium sıvısına konulması, **H:** Faz kontrast mikroskopunda spermatozoa'nın bulunması, **I:** İşlemin sonlandırılarak testiküler yapıların anatomik planda kapatılışı. (Görüntüler Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji ameliyathanesinden alınmıştır)

BULGULAR



2003 Mart – 2007 Ağustos tarihleri arasında toplam 154 nonobstruktif azoospermi (NOA) teşhisi konan ve Y-kromozom mikrolelesyon araştırmasına tabi tutulan hastalarımızdan elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda belirtilen tablo ve grafiklerle gösterilmiştir.

Tablo-1A: NOA tanısı konan ve delesyon araştırmasına tabi tutulan hastaların dağılımı

Hasta sayısı (n)	154
Ortalama yaş (yıl)	34,11 ± 6,0
İnfertilite süresi (yıl)	7,34 ± 5,3
Testis volümü (cc)	9,9 ± 8,8
Karyotip analiz sonucu (n)	141
46-XY	
47-XXY	13
M.TESE yapılan hasta sayısı (n)	110
Y-Kromozom Mikrolelesyonu (n)	14
Endokrin Profil Değerlendirme	
FSH (mIU/ml)	20,99 ± 15,6
LH (mIU/ml)	9,16 ± 7,2
Serbest Testosteron (pg/ml)	12,35 ± 7,4
Total Testosteron (ng/ml)	385,5 ± 258,7
Prolaktin (ng/ml)	13,3 ± 20,1
İnhibin-B (pg/ml)	145,6 ± 153,3

Azoospermi tanısı konan ve delesyon araştırmasına tabi tutulan ardışık 154 hastamızın genel dağılımı tablo-1A da gösterilmiştir. Bu tabloya göre ortalama yaş $34,1 \pm 6$ yıl, hastalarımızın infertilite süresi $7,3 \pm 5,3$ yıl, ortalama testis volümleri $9,9 \pm 8,8$ cc olarak tespit edilmiştir. Yapılan Karyotip inceleme sonucunda 141 hasta normal karyotip (46 XY) tespit edilirken 13 hastamızda Klinefelter sendromu (47 XXY) teşhisi konmuştur. 154 azospermik hastamıza M.TESE önerilmesine rağmen 110 hastamız bu prosedürü kabul etmiş ve M.TESE yapılmıştır. Y-kromozom mikrodelsiyon araştırması sonucunda 14 hastada mikrodelsiyon tespit edilmiştir. Endokrin profillerinin değerlendirilmesi sonucunda FSH $20,99 \pm 15,6$ mIU/ml, LH $9,16 \pm 7,2$ mIU/ml, serbest testosteron $12,35 \pm 7,4$ pg/ml, total testosteron $385,5 \pm 258$ ng/ml, prolaktin $13,3 \pm 20,1$ ng/ml, inhibin-B $145,6 \pm 153,3$ pg/ml olarak bulunmuştur.

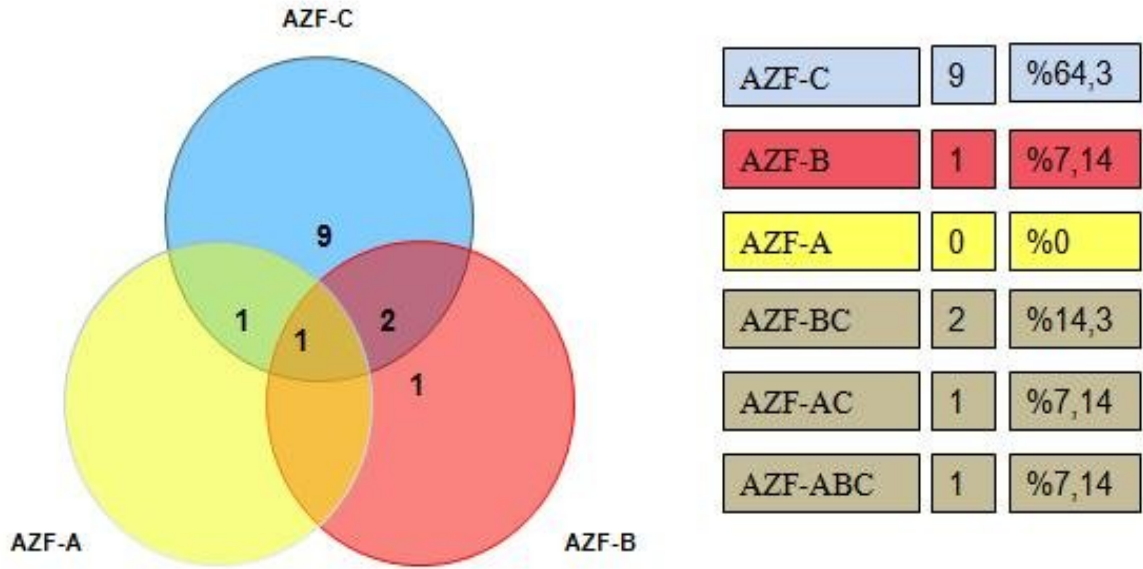
Çalışmamızın asıl amacını oluşturan azospermik Türk erkeklerindeki Y-Kromozom-mikrodelsiyon sıklığının tespiti, aşağıda Klinefelter sendromunun görülme sıklığı ile karşılaştırmalı bir şekilde gösterilmiştir.

◆ Azoospermik Türk erkeklerinde Y-Kromozom Mikrodelsiyon sıklığı		% 9,09
◆ Azoospermik Türk erkeklerinde Klinefelter sendromu sıklığı		% 8,44

Tablo-1B: Y-kromozom mikrolelesyonuna sahip 14 hastanın karyotip, delesyon lokusu ve bölgesi, histopatolojilerinin (M.TESE yapılan hastalarda mevcut) incelenmesi.

No	Karyotip	Delesyonun olduğu Lokuslar (STS)	Delesyon Bölgesi	Histopatoloji
1	46-XY	SY157,SY158,SY160	AZF-c	-
2	46-XY	SY152,SY158,SY254,SY255	AZF-c	-
3	46-XY	SY134,SY135,SY143	AZF-b, AZF-c	Germ hücre aplazisi
4	46-XY	SY157,SY158,SY254,SY255	AZF-c	Germ hücre aplazisi
5	46-XY	SY84,SY86,SY87,SY127,SY128 SY130,SY254,SY255	AZF-a, AZF-b, AZF-c	Germ hücre aplazisi
6	46-XY	SY254,SY255	AZF-c	Spermatogenetik duraklama
7	46-XY	SY117,SY125,SY127	AZF-b	Germ hücre aplazisi
8	46-XY	SY254,SY255	AZF-c	Germ hücre aplazisi
9	46-XY	SY158,SY254,SY255	AZF-c	-
10	46-XY	SY152,SY157, SY158,SY254,SY255	AZF-c	Spermatogenetik duraklama
11	46-XY	SY158,SY254,SY255	AZF-c	Germ hücre aplazisi
12	46-XY	SY152,SY157,SY158,SY254,SY255	AZF-c	-
13	46-XY	SY83,SY84,SY86,SY157	AZF-a, AZF-c	Germ hücre aplazisi
14	46-XY	SY134,SY135,SY158,SY254,SY255	AZF-b, AZF-c	Germ hücre aplazisi

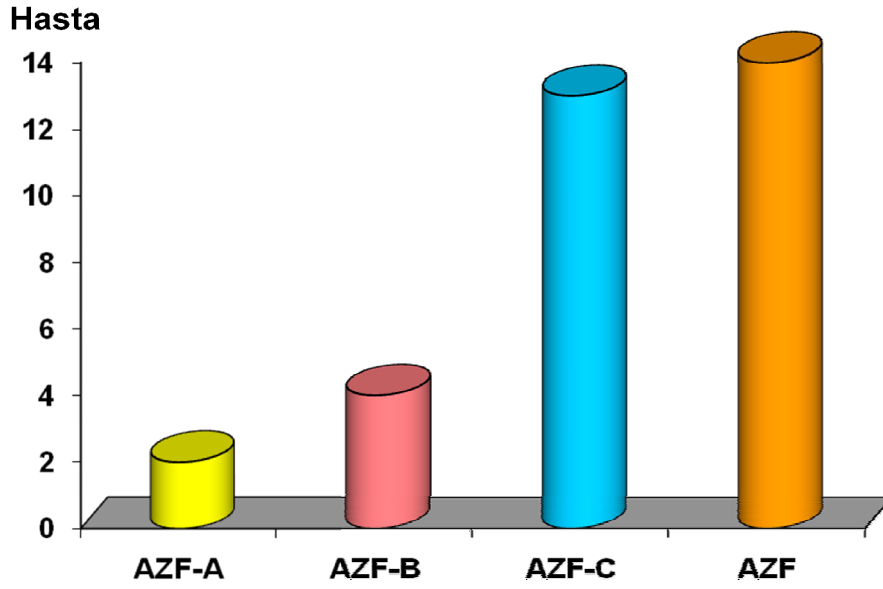
154 hastamızın 14'ünde Y-kromozom mikrolelesyonu tespit edilmiştir. Delesyon bölgeleri (AZF) ve lokuslar (STS) tablo-1B'da gösterilmiştir. Bu hastaların 10 tanesine M.TESE uygulanmış ve bu hastalara ait testis histopatolojisi tablo 1B ve 1E'de gösterilmiştir. Buna göre 8 hastamızda germ hücre aplazisi (SCO), 2 hastada spermatogenetik duraklama (maturasyon arresti) şeklinde histopatoloji tespit edilmiştir. Histopatolojik değerlendirmeler içerisinde yer alan ve en hafifi sayılan hipospermatogenez delesyonlu hastalarda rastlanılmamıştır.



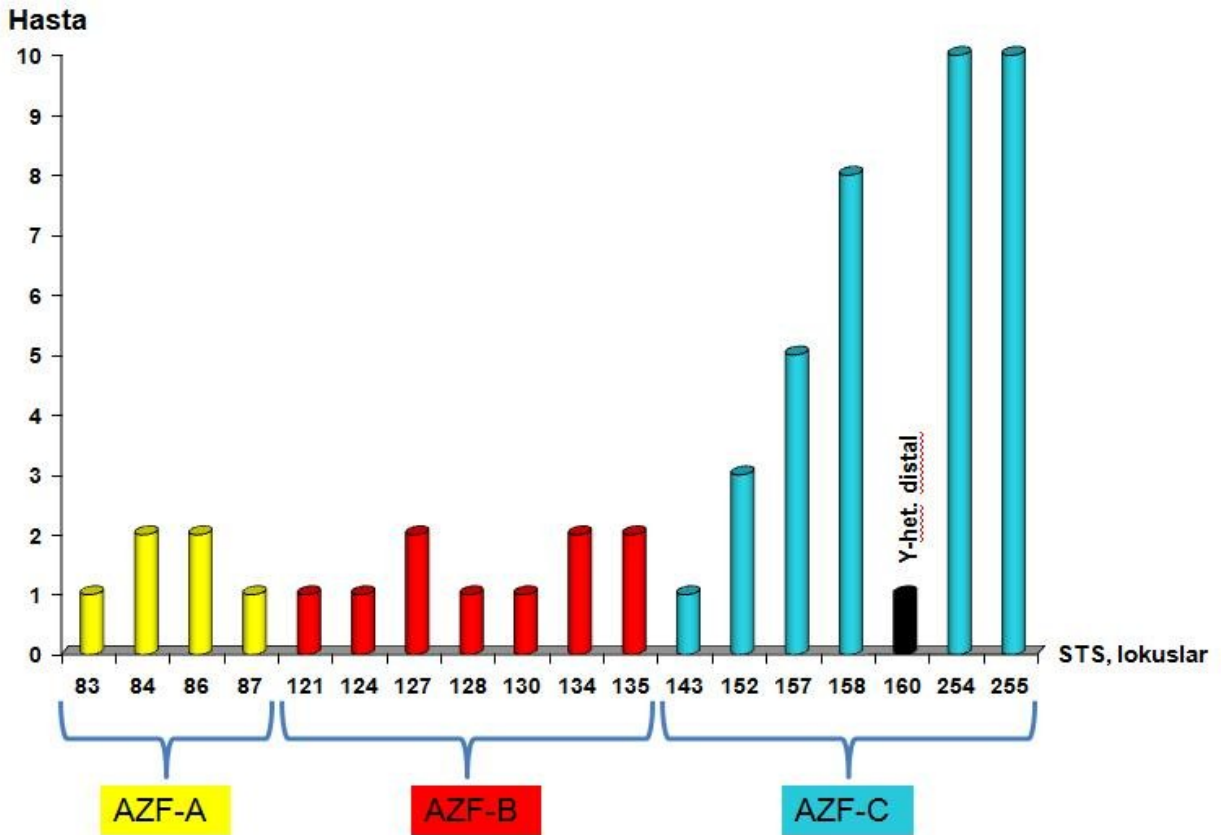
Tablo-1C:154 Hastanın 14'ünde görülen AZF delesyon dağılımı

Hastaların bir AZF bölgesinde delesyon görülebildiği gibi aynı anda birden fazla AZF bölgesinde de delesyon mevcut olabilir. Bu durumu dahi iyi göstermek için kesişen kümeler halinde göstermek daha doğrudur. 154 hastamızın 14'ünde görülen AZF delesyonlarının dağılımı tablo-1C de gösterilmiştir. Buna göre 14 hastamızın 13'ünde en az bir AZFc bölgesinde, 4'ünün en az bir AZFb bölgesinde ve 2 hastamızın da en az bir AZFa bölgelerinde delesyon mevcut bulunmuştur. Bu farklılık aynı hastanın birden fazla AZF bölgesinde delesyon içermesinden kaynaklanmaktadır. Diğer bir deyişle sadece AZFc 9, sadece AZFb 1, sadece AZFa yok, AZFabc 1, AZFbc 2, AZFac 1 hastada da bulunmaktadır. Delesyonların en sık görüldüğü AZF bölgesi %64,3'le AZFc, ikinci en sık görülen ise AZFbc (%14,3) olarak tespit edilmiştir.

Tablo-1D: 14 delesyonlu hastanın AZF bölgelerinin dağılımı



Tablo-1F: AZF bölgelerinde görülen delesyonların gen lokusları üzerindeki dağılımı



AZF bölgelerine ait gen lokuslarındaki delesyonlar incelendiğinde 14 hastamızda en sık görülen 3 lokusun SY 254, SY 255, SY 158 numaralı lokuslar olduğu görülmekte (Tablo-1F).

Bu tabloya göre 14 hastanın 10 tanesinde SY 254 ve SY255, 8 tanesinde SY 158 lokuslarında delesyon mevcuttur.

Tablo-1E: M.TESE yapılan hasta grubunda delesyonu olan ve olmayan hastalardaki sperm bulma başarısının dağılımı ve histopatolojik özellikleri

M.TESE Yapılan Hasta Grubu	Hasta sayısı	Sperm Bulma (n,%)	Histopatolojik inceleme
Delesyonu Olmayan	100	54 (%54)	Germ hücre aplazisi: 47 (%47)
			Spermatogenetik duraklama: 23 (%23)
			Hipo-spermatogenez: 30 (%30)
Delesyonu Olan	10	1 (%10)	Germ hücre aplazisi: 8 (%80)
			Spermatogenetik duraklama: 2 (%20)
			Hipo-spermatogenez: 0
TOPLAM	110	55 (%50)	Germ hücre aplazisi: 55 (%50)
			Spermatogenetik duraklama: 25 (22,7)
			Hipo-spermatogenez: 30 (%27,3)

Delesyonu olan ve olmayan hasta grubundaki istatistiksel anlamlılık (*Fisher exchat test*) **P: 0,0006**

M.TESE’de sperm bulma başarısı yönünden delesyonu olan ve olmayan hasta grubu kıyaslanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark bulunmuştur (p:0,0006). İki grubun sonuçları Tablo-1E’de gösterilmiştir. Bu tabloya göre delesyonu olmayan 100 hastamızın 54’ünde spermatozoa bulunurken, delesyonu olan 10 hastamızın sadece 1 tanesinde spermatozoa bulunabilmiştir. Bu hastada AZF-C delesyonu mevcut olup, bulunan bu spermin morfolojik yapısı çok bozuk olduğu için sperm dondurma işlemi yapılmamıştır.

Delesyonu olan hastalarımızda testis histopatolojisinin daha kötü, büyük çoğunluğunun (%70) germ hücre aplazisine sahip olduğu görülmüştür (Tablo-1E).

Tablo-1G: Delesyonu olan grup ile delesyonu olmayan hasta grubu arasında endokrin profil ile testis volümlerinin karşılaştırılması

	Delesyonu Olan (Ortalama, Std)	Delesyonu Olmayan (Ortalama, Std)	P
FSH (mIU/ml)	21,45±11,5	20,9±16,1	0,908 ¹
LH (mIU/ml)	9,4±5,3	9,1±7,4	0,381 ²
Serbest Testosteron (pg/ml)	11,2±5,3	12,5±7,6	0,716 ²
Total Testosteron (ng/ml)	343,2±235,3	391,3±259,3	0,585 ²
Prolaktin (ng/ml)	13,9±10,8	13,2±21,4	0,601 ²
İnhibin-B (pg/ml)	91,8±46,5	152,2±160,4	0,586 ²
Testis volümü (cc)	6,5±4,9	10,3±9,1	0,276 ²

¹:Independent Samples Test

²: Mann-Whitney U Test

Delesyonu olan hasta grubuyla delesyonu olmayan azospermik hasta grubunun endokrin profil (FSH, LH, Serbest Testosteron, Total testosteron, Prolaktin, İnhibin-B) ve testis volümü açısından kıyaslandığında iki grup arasında hiç bir parametrede anlamlı fark bulunamamıştır. Tablo-1G.'de gösterilmiştir. Buna göre P değerleri sırasıyla 0,908 – 0,381 – 0,716 – 0,585 – 0,601 – 0,586 – 0,276 olarak hesaplanmış ve hepsi P >0,05 olduğu için anlamlı fark bulunamamıştır.

TARTIŞMA

Y kromozomu mikrolelesyonu son zamanlarda erkek infertilitesine neden olan spermatogenetik yetmezliğin nedenlerinden biri olarak bulunmuştur. Klinefelter sendromundan sonra, Y kromozomu mikrolelesyonları erkek infertilitesinin genetik ikinci en sık sebebidir. Son on yılda dünyanın birçok yerinde mikrolelesyon olayını tanımlayan birçok çalışma yapılmıştır ve delesyonların moleküler teşhisi infertil erkek grubunda önemli bir tanısal test olmuştur. (10,30,61,82,83). Testiküler yetmezlik tüm erkek popülasyonun yaklaşık %1'ini, infertilite nedeni ile başvuran erkeklerin ise %10'unu ilgilendiren bir sorundur (84).

Spermatogenez ile Y kromozom mikrolelesyonları arasındaki bağlantıyı ilk kez 1976 yılında Tiepola ve Zuffardi göstermiştir. Çalışmalarında 1170 erkeği sitogenetik olarak değerlendirdiler ve altı azospermik erkekte heterokromatin bölgenin tümünün (Yq12) ve Yq11 bölgesinde yer alan ökromatik bölgenin tanımlanamayan bir miktarının kayıp olduğunu tespit ettiler. Altı vakanın ikisinin babası normal Y kromozomuna sahipti yani olay de nova idi. Bu da delesyonların azosperminin nedeni olduğunu ve Yq11'de erkek germ hücre gelişimi için önemli bir genetik faktörün yer aldığını gösteriyordu. Bu gen ya da gen bölgesi "Azoospermia Factor" (AZF) olarak adlandırıldı (85).

Vogt ve ark. 1996'da Y kromozom mikrolelesyonlarının belirli bir delesyon şekline uyduğunu gözlemlemiştir. Proksimal, orta bölge, distal Yq11 üzerinde yer alan birbiri ile çakışmayan ve sırası ile AZFa, AZFb ve AZFc bölgelerini tanımlamıştır(61). Bunlara sonradan eklenen AZFd ise AZFb ile AZFc arasında yer almaktadır (31). Y kromozom mikrolelesyon insidansı %1 (Van der Ven ve ark. 1997) ile %55 (Foresta ve ark. 1998) arasında oldukça geniş bir yarıyonda varyasyon göstermektedir (86,87). Çalışmalara dâhil edilen hastaların dâhil olma kriterleri, hastaların klinik tanımlanmaları, hatalı olarak delesyonların tespit edilmesi, popülasyondaki bu varyasyonlar bu oranları etkileyebilmektedir (10). Çalışmalar sonucunda en yüksek delesyon oranı azospermik hasta grubunda tespit edilmiştir %10–15, oligospermik erkeklerin ise %5-10'unda Y delesyonu bulunmaktadır (83). Normospermik erkeklerde (fertil popülasyonda) yüksek oranlarda delesyon bildirilmediği için, Y mikrolelesyonları spermatogenetik yetmezlikte spesifiktir (88).

Bizim çalışmamızda, 154 non obstrüktif azospermi tanısı konmuş hastalarımızda yapılan Y-kromozom mikrolelesyon araştırması sonucu %9,09 sıklığında delesyon tespit edilmiştir. Bu oran uluslararası literatürlerde ve Avrupa Androloji Kılavuz (European Academy of Andrology; (EAA)) kitapçığında belirtilen oranlarla benzerlik göstermektedir (10). Y-delesyonları sıklığı çalışılan popülasyonun etnik ve jeografik dağılımına göre farklılık

arz etmektedir (89,90). Ülkemiz Türk erkeklerinde yaptığımız bu çalışma bizden önce ülkemizde yapılmış fakat farklı sonuçlar bulunmuş olan çalışmaların sonucu tablo-1H'de gösterilmiştir. Bu çalışmalara göre ülkemizde azospermik erkeklerde delesyon oranı %4,2 ile %28 arasında değişmektedir. Bu çalışmaların istatistiksel olarak ortalaması aldığımız da Y-delesyonun %10 civarında olduğunu söyleyebiliriz.

Tablo-1H: Y-delesyonu ile ilgili Türkiye’de yapılmış olan çalışmalar. (Toplam 380 azospermik hasta, 38 Y-delesyonu, görülme sıklığı ~ %10)

Üniversite	Yıl	Hasta grubu	Hasta sayısı	Y-delesyon n,%
Afyon Kocatepe Ün. <i>Şamlı M M. ve ark. (100)</i>	2002	Azospermi	28	5 (%18)
Gülhane Askeri Tıp Ak. <i>Soydan H. ve ark. (101)</i>	2003	Azospermi	18	5 (%27,7)
Akdeniz Ün. <i>Sargın C F. ve ark. (109)</i>	2004	Azospermi	47	2 (%4,2)
Ege Ün. <i>Okutman E O. ve ark. (108)</i>	2004	Azospermi	71	4 (%5,6)
İstanbul Bilim Ün. <i>Uluğ M. ve ark. (110)</i>	2006	Azospermi	32	2 (%6,2)
Atatürk Ün. <i>Yapanoğlu T. ve ark. (103)</i>	2007	Azospermi	30	6 (%20)
Cerrahpaşa Tıp Fak. <i>Çetinkaya M., Tez çalışması</i>	2008	Azospermi	154	14 (%9,1)

Y-kromozom mikrolelesyonları spermatogenetik yetmezliğin sebebi olarak gösterildiğinden dolayı bu hastalarda M.TESE ile sperm elde etme başarısı çok dūřüktür. Bizim alışmamızda delesyonu olmayan NOA'lı hastalarda M.TESE ile sperm bulma başarımız %54, delesyonu olan hastalarda ise %10 (1 hasta) bulunmuştur. Bu iki grup arasında sperm bulma oranı ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p:0,0006). Bizim çalışmamız ve diğer yapılmış olan çalışmalar göstermektedir ki Y-kromozom mikrolelesyonlarının TESE/M.TESE başarısını etkileyen prognostik bir öneme sahiptir. Avrupa (EAU) ve Amerikan (AUA) Üroloji Kılavuz kitapçıklarında, azospermik ve/veya ağır oligospermik infertil hastalarda Y-kromozom mikrolelesyon (AZF) araştırmasının standart yapılması gereken bir test olduğunu belirtmişlerdir (2,11).

AZF delesyonlarının teşhisinde en iyi seçim multipleks PCR olarak gösterilmiştir. EAA ve EMQN'nun (European Molecular Genetics Quality Network) 2004 bildirdikleri yazıda; AZF delesyon araştırması için, PCR primer setlerinin en az içermesi gereken gen bölgelerini (SRY-sY14, AZFa; sY84, sY86, AZFb; sY127, sY134, AZFc; sY254, sY255-DAZ) belirlemiş ve böylelikle AZF bölgelerinde literatürde belirtilen delesyonların %95'ten çoğunun bu bölgelerin incelenmesiyle ortaya çıkarılmasını mümkün kılacağını ve rutin diagnostik testler için yeterli olduğunu bildirmişlerdir (10). Biz bu alışmamızda AZFa, b, c, SRY, ZFX/ZFY ve Y distal heterokromatin bölgelerini içeren toplam 28 primer çifti inceledik. Mümkün olduğunca fazla STS markörü kullanmak delesyona uğrayan bölgelerin doğru tanımlanmasını artırdı ve yanlış negatif sonuç olasılığını azalttı. En çok delesyonun görüldüğü bölge AZFc olarak tespit edildi (%64,3). Kaynaklarda belirtilen delesyonun bölgelere göre görölme sıklığı ise AZFa %3.8, AZFb %14.1, AZFc %53.8, AZFb+c %20.5, AZFa+b+c %7.7 şeklinde olup bu sonuçlar çalışmamızla benzer sonuçları içermektedir (tablo-1C ve 1D) (91). Lokus düzeyinde delesyonları incelediğimizde alışmamızda AZFa için sY84 ve sY86, AZFb için sY127, sY134, sY135 AZFc için sY254, sY255 delesyonların en sık gözlendiği lokuslar olup EMQN'da bakılması tavsiye edilen primer setlerle benzerlik göstermektedir (tablo-1F). Biz de, bu primer setler kullanılarak Y-delesyonlarının yüksek oranda yakalanabileceği kanaatindeyiz.

AZF a,b,c ye ilaveten bir de AZFd bölgesi tanımlanmıştır. Bu bölge AZFb ile AZFc arasında yer almaktadır ve sY145, sY152 lokuslarını içermektedir. AZFd, bir subgroup olup proksimal-AZFc olarak adlandırılmaktadır (31). Çalışmamızda bu lokuslar incelenmiş fakat AZFd olarak sınıflandırılmamıştır.

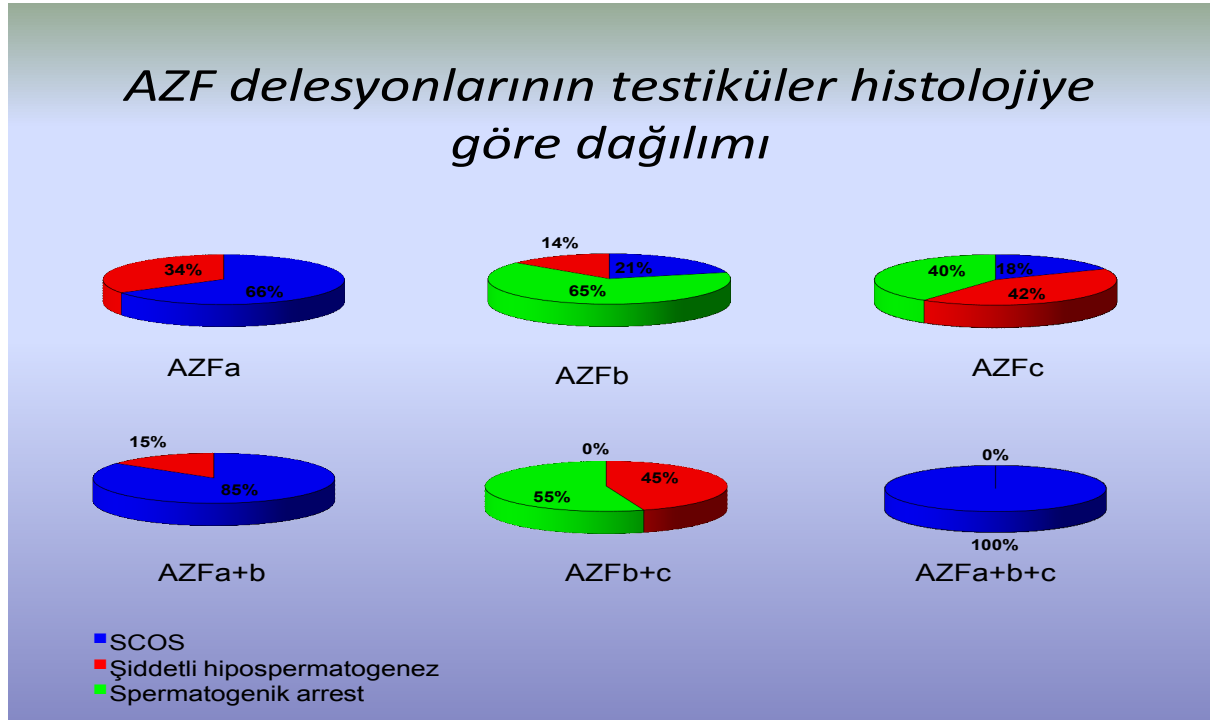
Genotip/fenotip ilişkisini kurmak tamamıyla mümkün olmasa da bir dizi çalışma genel eğilimi desteklemektedir. Vogt, Krausz, McElreavey ve Quereshi Y kromozom

mikrodelesyonlarının birbiri ile çakışmayan belirli delesyon şekilleri izlediğini ve her bir bölgenin de belirli histopatolojik yapı ile uyumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir (61,83,92). Krausz, McElreavey ayrıca AZFc'nin hipospermatogenez veya tip II SCOS ile ilişkili görüldüğünü, bu nedenle bu delesyonun tespit edildiği hastalara TESE/ICSI yerine cryo-TESE önerilmesinin uygun olduğunu ileri sürmüşlerdir (83).

Kent-First 1996'da AZFb'nin maturasyon arresti (spermatogenetik duraklama), AZFb ve AZFa ve/veya AZFc delesyonlarında Sertoli cell-only sendromu (germ hücre aplazisi) / maturasyon arresti histopatolojilerinin sıklıkla izlendiğini bildirmişlerdir (93).

Blagosklonova ve arkadaşları 2000 yılında yapmış olduğu bir çalışma ile AZF delesyonları ile testis histopatolojisini daha önce yapılmış çalışmaları da birleştirerek özetlemiş (şekil-3)'deki sonuçları elde etmiştir (94).

Şekil-3: Blagosklonova'nın yapmış olduğu çalışması; AZF delesyonları ile testis histopatolojisi arasındaki ilişki. (Kaynak: Blagosklonova O, 2000 ve Türk Androloji Derneği 14.03.2007 bilimsel toplantısından alınmıştır) (94)



Çalışmamızda 14 delesyonlu hastamızın sadece 10 tanesine M.TESE yapılabilmiş ve bu hastalarımızın histopatolojileri; %80 germ hücre aplazisi (SCO), %20 spermatogenetik duraklama (maturasyon arresti) şeklinde idi. Delesyonu olmayan hastalarımızın testis histopatolojileri: %47 germ hücre aplazisi, %23 spermatogenetik duraklama, %30

hipospermatogenez şeklinde idi. Bu sonuçlarla delesyonların mevcut olması testis histopatolojisini daha da ağırlaştırmaktadır. AZFc delesyonlu sadece bir hastamız da sperm bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda da NOA'lı hasta grubunda sadece AZFc delesyonuna sahip hastalarda sperm bulunabileceğini göstermiş ve bu hastalara M.TESE'nin tavsiye edilebileceği vurgulanmıştır. Azoospermiklerde saptanabilecek AZFa veya AZFb delesyonu testiküler sperm edilmesi açısından negatif prognostik değere sahiptir (32,95). Çünkü bu bölgelerin komplet (tamamının) delesyonu SCO ve spermatogenetik arrest ile ilişkilidir (95,96). Bundan dolayı azoospermik hastalarda, komplet AZFa, AZFb, AZFbc, AZFabc delesyonları mevcudiyeti TESE ile sperm elde edilemediğini ve bu hastalara ICSI için TESE tavsiye edilmemesini kılavuz kitaplar önermiştir ve yapılan birçok çalışmalarda bunu göstermiştir (10,32,57,61,91,95,97). M.TESE sadece AZFc delesyonu olan hastalara önerilmektedir (10,93,98).

Biz bu çalışmamızda bütün hastalarımızla birebir konuşularak hastalarımızı sperm bulma veya bulamama hakkındaki güncel bilgilerimizi paylaştık ve delesyon saptanan 4 hastamız M.TESE işleminden kendi istekleri ile vaz geçmiştir. Diğer 10 hastamız ise çocuk sahibi olma arzusu nedeniyle en azından bir kez M.TESE operasyonun gerçekleştirilmesini kendileri istemiş ve bu doğrultuda hastaya operasyon planlanmıştır.

Çalışmamızda Y delesyonu olan ve olmayan hasta grupları arasında endokrin profillerin (FSH, LH, TT, FT, Prolaktin ve İnhibin-B) ve testis volümlerinin değerlendirilmiş, bu parametrelerden hiç birinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Foresta C, ne hormonal parametreler ne de testis volümlerinin Y delesyonları ile ilişki kurulamayacağını ve Y-delesyon riski taşıyan hastaları ayırt etmemize izin vermeyeceğini belirtmiştir (99). Bütün hastalarda bu parametreler (endokrin profil, testis volümü) sadece spermatogenetik sistemi kapsayan şiddetli bir testikülopatiyi gösterir ve testis hacimleri küçüldüğü için FSH seviyeleri yüksektir (99). Giardi ve Mielnik de 1997'de yapmış olduğu bir çalışmada serum hormon değerleri ve testis volümlerinin delesyonlarla ilişkili olmadığını belirtmişlerdir (64). Ülkemizde daha önce yapılmış iki çalışmada da hormonal parametrelerle Y-delesyonları arasında bir korelasyon saptanmamıştır (100,101). Buna karşın hormonal durumları analiz edilmiş iki Danimarka çalışma grubunda tüm hastalarda FSH seviyeleri ortalamanın üzerinde, inhibin-B seviyesi de ortalamanın altında tespit edilmiştir (90,102). Ülkemizde yapılmış sadece bir çalışmada yüksek FSH seviyesinin delesyonlarla ilişkili olduğu, testis volümlerinin ise ilişkisiz olduğu saptanmıştır (103). Bizim çalışmamız

hormonal parametrelerin ve testis volümlerinin Y-delesyonları ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

AZF delesyonlarının bir diğer önemi ise azospermik/oligospermiklerde yardımcı üreme teknikleri ile babadan erkek çocuğa geçmesidir. Erkek çocuğun fenotipi değişkenlik gösterebilir. Ancak spermatogenetik bozukluğun derecesi, çevresel faktörlerin üreme fonksiyonu üzerindeki etkisinin olup olmamasına bağlı olarak sonuç önceden tahmin edilemez (93,104,105,106). Hastalara bu bilgiler ışığında uygulanacak tedavi seçenekleri üzerinde delesyonların nasıl etki edeceği konusunda genetik danışmanlık verilmelidir (10). Nap AW ve arkadaşları yapmış olduğu bir çalışmada, hastaların bilgilendirme sonrası kromozomal anomalilerin aktarılma riskine rağmen %79'u ICSI'yi tedavi seçeneği olarak seçmiştir. Fakat %21'lik ICSI'yi seçmeyen grup göz ardı edilmemelidir (107).

Çalışmamız, sadece azospermik Türk erkeklerinde Y-delesyonlarının sıklığını ortaya koymuş olmayıp aynı zamanda Y-mikrodelesyonlarının diğer parametrelerle ilişkisi hakkında bizlere önemli bilgiler sunmuştur. Ayrıca daha fazla hasta ile karşılaştırmalı (Azoospermik, ağır oligospermik, Oligospermik, Normospermik, infertil hasta grupları arasında) kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmek gerekir böylelikle AZF delesyonları ile ilgili daha yeni bilgiler elde edilebilir.

SONUÇLAR

- Çalışmamızda azospermik infertil Türk erkeklerinde Y-kromozom sıklığı %9,09 saptanmıştır.
- AZF delesyonuna sahip hastalarda M.TESE ile sperm bulma başarısı delesyonu olmayan hastalara göre ileri derecede azalmaktadır.
- AZF delesyonuna sahip hastaların testis histopatolojisi delesyonu olmayan hastalara göre daha kötü bulunmuştur.
- Y-kromozom mikrodelesyonun en sık görüldüğü AZF bölgesi AZFc'dir. En sık delesyona uğrayan gen lokusları ise AZFc bölgesine ait olan SY254 ve SY255'dir
- AZFa ve/veya AZFb bölgelerinde delesyonu olan hastalarımızdan M.TESE ile sperm bulunamazken AZFc bölgesinde delesyonu olan bir hastamızda sperm bulunmuştur. Bu da bize AZFc delesyonlu hastalarımızda M.TESE ile sperm bulunabileceğini göstermektedir. AZFa ve /veya AZFb bölgelerinde delesyonu olan hastalarda M.TESE ile sperm bulunamadığı için bu hastalara M.TESE'yi tavsiye etmenin doğru olmadığı kanaatindeyiz.
- AZF delesyonu olan ve olmayan hasta gruplarımızda FSH, LH, serbest testosteron, total testosteron, prolaktin, inhibin-B ve testis volümleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Bu incelemelerle delesyonun varlığı veya yokluğu hakkında önceden bilgi edinilemeyeceği kanaatindeyiz.
- Delesyon araştırması ile birlikte incelediğimiz karyotip araştırması sonucunda %8,44 oranında Klinefelter sendromlu hasta tespit ettik.

KAYNAKLAR

1. Spira A. Epidemiology of human reproduction. *Hum Reprod* 1986;1:111–5.
2. Report on Optimal Evaluation of the Infertile Male. American Urological Association, Inc.® and American Society for Reproductive Medicine, 2001.
3. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation: Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995;333:1517–21.
4. Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, et al. Delaying childbearing: Effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *BMJ* 1991;302:1361–5.
5. Ford WC, North K, Taylor H, et al. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: Evidence for declining fecundity in older men. The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). *Hum Reprod* 2000;15:1703–8.
6. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: Incidence and trends. *Fertil Steril* 1991;56:192–3.
7. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1.850.000) of three French regions (1988–1989). *Hum Reprod* 1991;6:811–6.
8. Collins JA, Wrixon W, Janes LB, et al. Treatment-independent pregnancy among infertile couples. *N Engl J Med* 1983;309:1201–6.
9. Aafjes JH, van der Vijver JC, Schenck PE. The duration of infertility: An important datum for the fertility prognosis of men with semen abnormalities. *Fertil Steril* 1978;30:423–5.
10. Simoni M, Bakker E, Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. *International journal of andrology* 2004; 27: 240–9.
11. Dohle GR, Jungwirth A, Colpi G, Giwercman A, Diemer T, Hargreave TB. Guidelines on Male Infertility. European Association of Urology, March 2007.
12. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell Üroloji Türkçe* 8. Baskı. Sigman M, Jarow PJ. *Erkek İnfertilitesi* 2.cilt 2005;43:1475–1515.
13. Lipshultz LI, Corriere JN Jr. Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. *J Urol* 1977;117:175–6.

14. World Health Organization: WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. Cambridge, England, Cambridge University Press, 1999.
15. Sigman M, Jarow JP. Endocrine evaluation of infertile men. *Urology* 1997;50:659–64.
16. Turek PJ, Kim M, Gilbaugh JH III, et al. The clinical characteristics of 82 patients with Sertoli cell-only testis histology. *Fertil Steril* 1995;64:1197–1200.
17. Anguiano A, Oates RD, Amos JA, et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens: A primarily genital form of cystic fibrosis. *JAMA* 1992;267:1794–97.
18. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 1989;142:62–65.
19. Affara N, Bishop C, Brown W, Cooke H, et al. Report of the Second International Workshop on Y Chromosome Mapping 1995. *Cytogenet Cell Genet.* 1996;73(1–2):33–76.
20. Vergnaud G, Page DC, Simmler MC, et al. A deletion map of the human Y chromosome based on DNA hybridization. *Am J Hum Genet.* 1986 Feb;38(2):109–24.
21. Donlon TA, Müller U. Deletion mapping of DNA segments from the Y chromosome long arm and their analysis in an XX male. *Genomics.*, 1991 May;10(1):51–6.
22. Jaffe T, Oates RD. Genetic abnormalities and reproductive failure. *Urol Clin North Am.* 1994 Aug;21(3):389–408.
23. Vogt PH. Human Y chromosome deletions in Yq11 and male fertility. *Adv Exp Med Biol.* 1997;424:17–30.
24. De Rosa G, Catalano D, Dell'Isola A.: Changes in fetal karyotype in non-immune hydrops fetalis. *Minerva Ginecol.*, 1997 Dec;49(12):535–9.
25. Chandley AC, Ambros P, McBeath S, Hargreave TB, Kilanowski F, Spowart G. Short arm dicentric Y chromosome with associated statural defects in a sterile man. *Hum Genet.*, 1986 Aug;73(4):350–3.
26. López M, Torres L, Méndez JP, et al. Clinical traits and molecular findings in 46,XX males. *Clin Genet.*, 1995 Jul;48(1):29–34.
27. Whitfield LS, Lovell-Badge R, Goodfellow PN. Rapid sequence evolution of the mammalian sex-determining gene SRY. *Nature.* 1993 Aug 19;364(6439):713–5.
28. Palmer MS, Sinclair AH, Berta P, et al. Genetic evidence that ZFY is not the testis-determining factor. *Nature.*, 1989 Dec 21–28;342(6252):937–9.
29. Lahn BT, Page DC. Functional coherence of the human Y chromosome. *Science.*, 1997 Oct 24;278(5338):675–80.

30. Vogt PH. Human chromosome deletions in Yq11, AZF candidate genes and male infertility: history and update. *Mol Hum Reprod.* 1998 Aug;4(8):739–44.
31. Kent-First M, Muallem A, Shultz J, 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 May;53(1):27–41.
32. 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.*, 1998 Oct;13(10):2812–5.
33. Chai NN, Salido EC, Yen PH. Multiple functional copies of the RBM gene family, a spermatogenesis candidate on the human Y chromosome. *Genomics.*, 1997 Oct 15;45(2):355–61.
34. Agulnik AI, Zharkikh A, Boettger-Tong H, et al. Evolution of the DAZ gene family suggests that Y-linked DAZ plays little, or a limited, role in spermatogenesis but underlines a recent African origin for human populations. *Hum Mol Genet.*, 1998 Sep;7(9):1371–7.
35. Thompson ST. Prevention of male infertility: an update. *Urol Clin North Am.* 1994 Aug;21(3):365–76.
36. Jarow JP. Life-threatening conditions associated with male infertility. *Urol Clin North Am.* 1994 Aug;21(3):409–15.
37. Van Blerkom J. Sperm centrosome dysfunction: a possible new class of male factor infertility in the human. *Mol Hum Reprod.* 1996 May;2(5):349–54.
38. Turek PJ, Lipshultz LI. Immunologic infertility. *Urol Clin North Am.* 1994 Aug;21(3):447–68.
39. Bar-Chama N, Goluboff E, Fisch H. Infection and pyospermia in male infertility. Is it really a problem? *Urol Clin North Am.* 1994 Aug;21(3):469–75.
40. Meschede D, Horst J. The molecular genetics of male infertility. *Mol Hum Reprod.* 1997 May;3(5):419–30.
41. de Kretser DM, Burger HG. The Y chromosome and spermatogenesis. *N Engl J Med.* 1997 Feb 20;336(8):576–8.
42. Oates RD, Amos JA. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl.* 1994 Jan-Feb;15(1):1–8.
43. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril.* 1998 Sep;70(3):397–411.

44. Doneda L, Magnani I, Tibiletti MG, Dalprà L, Larizza L. Different phenotypes in two cases of an apparently identical familial (Yq;13p) translocation. *Hum Reprod.* 1992 Apr;7(4):495–9.
45. Ellis PM, West JD, West KM, Murray RS, Coyle MC. Relevance to prenatal diagnosis of the identification of a human Y/autosome translocation by Y-chromosome-specific in situ hybridisation. *Mol Reprod Dev.* 1990 Jan;25(1):37–41.
46. Kleiman SE, Yogev L, Gamzu R, et al. Three-generation evaluation of Y-chromosome microdeletion. *J Androl.* 1999 May-Jun;20(3):394–8.
47. Colls P, Blanco J, Martínez-Pasarell O, et al. Chromosome segregation in a man heterozygous for a pericentric inversion, inv(9)(p11q13), analyzed by using sperm karyotyping and two-color fluorescence in situ hybridization on sperm nuclei. *Hum Genet.* 1997 Jun;99(6):761–5.
48. Veitia R, Nunes M, Brauner R, et al. Deletions of distal 9p associated with 46,XY male to female sex reversal: definition of the breakpoints at 9p23.3-p24.1. *Genomics.* 1997 Apr 15;41(2):271–4.
49. Iwamoto T, Nakahori Y, Nakagome Y, et al. Pericentric inversion with a minute deletion of the Y chromosome in a severely oligozoospermic man. *Clin Genet.* 1995 Nov;48(5):272–4.
50. Kelly TE, Franko JB, Rogol A, Golden WL. Discordant phenotypes and 45,X/46,X,idic(Y). *J Med Genet.* 1998 Oct;35(10):862–4.
51. Yoshida A, Nakahori Y, Kuroki Y, et al. Dicentric Y chromosome in an azoospermic male. *Mol Hum Reprod.* 1997 Aug;3(8):709–12.
52. Genuardi M, Bardoni B, Floridia G, et al. Dicentric chromosome Y associated with Leydig cell agenesis and sex reversal. *Clin Genet.* 1995 Jan;47(1):38–41.
53. Palka G, Calabrese G, Mingarelli R, et al. Duplication Xp22.2 and pseudoisodicentric Yq detected by FISH and PCR in a sterile male. *Clin Genet.* 1995 Oct;48(4):213–6.
54. Slim R, Soulié J, Hotmar J, Lecolier B, Bercau G, Bernheim A. Prenatal identification of an isochromosome for the short arm of the Y i(Yp), by cytogenetic and molecular analyses. *Prenat Diagn.* 1994 Jan;14(1):23–8.
55. Westlander G, Hamberger L, Hanson C, et al. Diagnostic epididymal and testicular sperm recovery and genetic aspects in azoospermic men. *Hum Reprod.* 1999 Jan;14(1):118–22.

56. Ma K, Inglis JD, Sharkey A, et al. A Y chromosome gene family with RNA-binding protein homology: candidates for the azoospermia factor AZF controlling human spermatogenesis. *Cell*. 1993 Dec 31;75(7):1287–95.
57. Silber SJ, Alagappan R, Brown LG, Page DC. Y chromosome deletions in azoospermic and severely oligozoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction. *Hum Reprod*. 1998 Dec;13(12):3332–7.
58. Page DC, Silber S, Brown LG. Men with infertility caused by AZFc deletion can produce sons by intracytoplasmic sperm injection, but are likely to transmit the deletion and infertility. *Hum Reprod*. 1999 Jul;14(7):1722–6.
59. The ESHRE Capri Workshop Group. Male infertility update. *Hum Reprod*. 1998 Jul;13(7):2025–32. Review.
60. Vollrath D, Foote S, Hilton A, et al. The human Y chromosome: a 43-interval map based on naturally occurring deletions. *Science*. 1992 Oct 2;258(5079):52–9.
61. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Human Molecular Genetics* 1996; 5: 933–943.
62. Repping S, Skaletsky H, Lange J, et al. Recombination between palindromes P5 and P1 on the human Y chromosome causes massive deletions and spermatogenic failure. *Am J Hum Genet*. 2002 Oct;71(4):906–22.
63. Vogt P, Chandley AC, Hargreave TB, Keil R, Ma K, Sharkey A. Microdeletions in interval 6 of the Y chromosome of males with idiopathic sterility point to disruption of AZF, a human spermatogenesis gene. *Hum Genet*. 1992 Jul;89(5):491–6.
64. Girardi SK, Mielnik A, Schlegel PN. Submicroscopic deletions in the Y chromosome of infertile men. *Hum Reprod*. 1997 Aug;12(8):1635–41.
65. Sun C, Skaletsky H, Birren B, et al. An azoospermic man with a de novo point mutation in the Y-chromosomal gene USP9Y. *Nat Genet*. 1999 Dec;23(4):429–32.
66. Yen PH. A long-range restriction map of deletion interval 6 of the human Y chromosome: a region frequently deleted in azoospermic males. *Genomics*. 1998 Nov 15;54(1):5–12.
67. Edwards RG, Bishop CE. On the origin and frequency of Y chromosome deletions responsible for severe male infertility. *Mol Hum Reprod*. 1997 Jul;3(7):549–54.
68. Foote S, Vollrath D, Hilton A, Page DC. The human Y chromosome: overlapping DNA clones spanning the euchromatic region. *Science*. 1992 Oct 2;258(5079):60–6.

69. Chang PL, Sauer MV, Brown S. Y chromosome microdeletion in a father and his four infertile sons. *Hum Reprod.* 1999 Nov;14(11):2689–94.
70. Jobling MA, Williams GA, Schiebel GA, et al. A selective difference between human Y-chromosomal DNA haplotypes. *Curr Biol.* 1998 Dec 17–31;8(25):1391–4.
71. Ferlin A, Moro E, Garolla A, Foresta C. Human male infertility and Y chromosome deletions: role of the AZF-candidate genes DAZ, RBM and DFFRY. *Hum Reprod.* 1999 Jul;14(7):1710–6.
72. Cooke HJ, Hargreave T, Elliott DJ. Understanding the genes involved in spermatogenesis: a progress report. *Fertil Steril.* 1998 Jun;69(6):989–95. Review.
73. Chai NN, et al. Multiple functional copies of the RBM gene family, a spermatogenesis candidate on the human Y chromosome. *Genomics.* 1997 Oct 15;45(2):355–61.
74. Lee JH, Lee DR, Yoon SJ, et al. Expression of DAZ (deleted in azoospermia), DAZL1 (DAZ-like) and protamine-2 in testis and its application for diagnosis of spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Mol Hum Reprod.* 1998 Sep;4(9):827–34.
75. Liow SL, Ghadessy FJ, Ng SC, Yong EL. Y chromosome microdeletions, in azoospermic or near-azoospermic subjects, are located in the AZFc (DAZ) subregion. *Mol Hum Reprod.* 1998 Aug;4(8):763–8.
76. Seboun E, Barboux S, Bourgeron T, Nishi S, Agulnik A, et al. Gene sequence, localization, and evolutionary conservation of DAZLA, a candidate male sterility gene. *Genomics.* 1997 Apr 15;41(2):227–35.
77. Vereb M, Agulnik AI, Houston JT, et al. Absence of DAZ gene mutations in cases of non-obstructed azoospermia. *Mol Hum Reprod.* 1997 Jan;3(1):55–9.
78. Simoni M, Gromoll J, Dworniczak B, et al. Screening for deletions of the Y chromosome involving the DAZ (Deleted in AZoospermia) gene in azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertil Steril.* 1997 Mar;67(3):542–7.
79. Habermann B, Mi HF, Edelmann A, et al. DAZ (Deleted in AZoospermia) genes encode proteins located in human late spermatids and in sperm tails. *Hum Reprod.* 1998 Feb;13(2):363–9.
80. Reijo R, Lee TY, Salo P, et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet.* 1995 Aug;10(4):383–93.

81. Henegariu O, Hirschmann P, Kilian K, et al. Rapid screening of the Y chromosome in idiopathic sterile men, diagnostic for deletions in AZF, a genetic Y factor expressed during spermatogenesis. *Andrologia*. 1994 Mar-Apr;26(2):97–106.
82. Maurer B. & Simoni M. Y chromosome microdeletion screening in infertile men. *Journal of Endocrinological Investigation* 2000; 23: 664–70.
83. Krausz C, McElreavey K. Y chromosome and male infertility. *Frontiers in Bioscience* 1999 Jan 15;4:E1–8.
84. Lee SE, Choo MS: Flow-cytometric analysis of testes in infertile men: a comparison of the ploidy to routine histopathologic study. *Eur Urol* 1991; 20: 33–38.
85. Tiepolo L and Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976; 34:119–24.
86. 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*. 1997 Aug;3(8):699–704.
87. Foresta C, Ferlin A, Garolla A, et al. High frequency of well-defined Y-chromosome deletions in idiopathic Sertoli cell-only syndrome. *Hum Reprod*. 1998 Feb;13(2):302–7.
88. Krausz C, Forti G, & McElreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. *International Journal of Andrology* 2003;26: 70–75.
89. Krausz C, Quintana-Murci L, Barbaux S, et al. K. A high frequency of Y chromosome deletions in males with nonidiopathic infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Oct;84(10):3606–12.
90. Krausz C, McElreavey K. Y chromosome microdeletions in ‘fertil’ males. *Hum Reprod*. 2001 Jun;16(6):1306–7.
91. Hopps, C. V, Mielnik, A, Goldstein, M, et al. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Human Reproduction* 2003;18: 1660–5.
92. Qureshi SJ, Ross AR, Ma K, et al. Polymerase chain reaction screening for Y chromosome mic-rodeletions: A first step towards the diagnosis of genetically-determined spermatogenic failure in men. *Mol Hum Reprod* 1996 Oct;2(10):775–9.
93. Kent-First M. G, 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. *Molecular Human Reproduction* 1996;2: 943–950.

94. Blagosklonova O, Fellmann F, Clavequin MC, et al. AZFa deletions in Sertoli cell-only syndrome: a retrospective study. *Mol Hum Reprod.* 2000 Sep;6(9):795–9.
95. 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.* 2000 Jul;15(7):1431–4. Review
96. Kamp C, Huellen K, Fernandes S, et al. High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell-only syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2001 Oct;7(10):987–94.
97. Kleiman SE, Mayman B, Yogev L, et al. Prognostic value of Y deletion analysis. *Human Reproduction* 2001;16(3): 311–6.
98. Peterlin B, Kunej T, Sinkovec J, Gligorievska N, & Zorn B. Screening for Y chromosome microdeletions in 226 Slovenian subfertile men. *Human Reproduction* 2002;17: 17–24.
99. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Prognostic value of Y deletion analysis. The role of current methods. *Hum Reprod.* 2001 Aug;16(8):1543–7.
100. Şamlı MM, Yılmaz E, Şamlı H, İmirzalıoğlu N. İnfertil erkeklerde genetik değerlendirme: Y kromozom mikrolelesyonları. *Türk Üroloji Dergisi* 2002; 28 (1): 53–59.
101. Soydan H, Avcı A, Özgök Y, Orkunuoğlu F, Bedir S, İmirzalıoğlu N. Ciddi oligozoospermik ve azoospermik idiyopatik infertil erkeklerde Y kromozomu mikrolelesyonu analiz sonuçları. *Türk Üroloji Dergisi* 2003; 29 (4): 414–423.
102. Frydelund-Larsen L, Krausz C, Leffers H, 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.* 2002 Dec;87(12):5618–24.
103. Yapanoğlu T, Sancaktutar Aa, Aksoy Y, Özbey İ, Pirim İ, Polat Ö. Fertil ve idiyopatik infertil erkeklerde Y kromozomundaki azoospermik etken genindeki mikrolelesyonlar. *Türk Üroloji Dergisi* 2007; 33 (4): 429–434.
104. Oates RD, Silber S, Brown LG, & Page DC. Clinical characterization of 42 oligospermic or azoospermic men with microdeletion of the AZFc region of the Y chromosome, and of 18 children conceived via ICSI. *Human Reproduction* 2002;17: 2813–2824.
105. Mulhall J. P, Reijo R, Alagappan R, Brown L, Page D, Carson R, & Oates RD. Azoospermic men with deletion of the DAZ gene cluster are capable of completing spermatogenesis: fertilization, normal embryonic development and pregnancy occur

- when retrieved testicular spermatozoa are used for intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 1997;12: 503–508.
106. van Golde RJ, Wetzels AM, de Graaf R, Tuerlings JH, Braat, DD, & Kremer JA. Decreased fertilization rate and embryo quality after ICSI in oligozoospermic men with microdeletions in the azoospermia factor c region of the Y chromosome. *Human Reproduction* 2001;16: 289–292.
 107. Nap AW, Van Golde RJ, Tuerlings JH. Repro-ductive decisions of men with microdeletions of the Y chromosome: the role of genetic counse-ling. *Human Reproduction* 1999; 14; 2166.
 108. Okutman-Emonts O, Pehlivan S, Tavmergen E, Tavmergen-Goker EN, Ozkinay F. Screening of Y chromosome microdeletion which contains AZF regions in 71 Turkish azoospermic men. *Genet Couns.* 2004;15(2):199–205.
 109. Sargin CF, Berker-Karüzüm S, Manguoğlu E, Erdoğan T, Karaveli S, Gülkesen KH, Baykara M, Lüleci G. AZF microdeletions on the Y chromosome of infertile men from Turkey. *Ann Genet.* 2004 Jan-Mar;47(1):61–8.
 110. Uluğ M, Duman BS, Uluğ AA, Çamlıbel T. Testiküler azospermili erkeklerde Y kromozomunda azospermi faktör mikrolelesyonlarının polimeraz zincir reaksiyonuyla belirlenmesi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2006; 37: 126 – 130.

ÖZGEÇMİŞ

Dr. Mehmet Çetinkaya

Üroloji Anabilim Dalı

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

İstanbul Üniversitesi

Doğum yeri ve tarihi: Konya, 25 Ağustos 1977

Eğitim:

1984–1989 Gazi İlk Öğretim Okulu, Seydişehir-Konya

1989–1992 Mahmut Esat Ortaokulu, Seydişehir-Konya

1992–1995 Seydişehir Lisesi, Seydişehir-Konya

1996–2002 İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Mezuniyet çalıştığı kurum:

21.06.2003 – 16.06.2008

Tıpta uzmanlık öğrencisi

Üroloji Anabilim Dalı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

İstanbul Üniversitesi

Yabancı dil:

İngilizce