

Primer infertil erkeklerdeki Y-kromozom mikrolelesyon sıklığı

Frequency of Y-chromosome microdeletion in primary infertile men

Özgür Balasar¹, Savaş Barış²

ÖZ

AMAÇ: Y kromozomu üzerinde testis gelişiminde rol alan SRY (sex-determining region Y) bölgesi ve spermatogenez ile ilişkili genler bulunur. Uzun kolu, azospermi faktörü (AZF) bölgesini (AZFa, AZFb ve AZFc alt bölgeleri) içerir. Bu bölgedeki mikrolelesyonlar azospermi ve oligospermiden sorumludur ve erkek infertilitesine neden olur. Bu çalışmanın amacı, primer infertiliteye sahip azospermili ve oligospermili erkek hastalarda Y kromozomunun AZF bölgesindeki mikrolelesyon insidansını analiz etmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Aralık 2020-Aralık 2022 tarihleri arasında toplam 206 erkek hasta analiz edildi. Azospermi ve oligospermi tanısı semen analizine dayanılarak konuldu. Çalışmaya karyotipi normal olan hastalar alındı. Azospermi faktörü bölgesindeki mikrolelesyonların kesin teşhisi için Avrupa Androloji Akademisi (EAA) ve Avrupa Moleküler Genetik Kalite Ağının (EMQN) tavsiyesini içine alan 20 farklı sekans işaretli bölge (sequence tagged sites/STS) kullanıldı. Her bölge, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile çoğaltıldı ve ABI 3500 DNA Sekans cihazında fragman yöntemiyle analiz edildi.

BULGULAR: Karyotipi normal olan 206 hastanın 17'sinde Y kromozomunun AZF bölgesinde (%8,3) mikrolelesyon saptandı. Çalışma ile popülasyonumuzdaki AZF'nin her alt bölgesinin delesyonlarını belirledik. AZFc bölgesinde mikrolelesyonların varlığı en sık görüldü. b2/b4 tam AZF/c mikrolelesyonları, gr/gr kısmi AZF/c delesyonundan daha yüksekti.

SONUÇ: Çalışma, primer infertil erkek hastalarda AZF alt bölgelerinin mikrolelesyon insidansının %8,2 olduğunu ve prognostik açıdan önemli olduğunu doğruladı. Y kromozom mikrolelesyon sıklığının literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: AZF bölgesi, azospermi, oligospermi, primer erkek infertilitesi, Y-kromozom mikrolelesyonu

ABSTRACT

OBJECTIVES: There are SRY (sex-determining region Y) region, which plays a role in testicular development, and genes related to spermatogenesis on the Y chromosome. Its long arm contains the azoospermia factor (AZF) region (AZFa, AZFb, and AZFc subregions). Microdeletions in this region are responsible for azoospermia and oligospermia and cause male infertility. The aim of this study was to analyze the incidence of microdeletion in the AZF region of the Y chromosome in male patients with primary infertility with azoospermia and oligospermia.

MATERIAL and METHODS: A total of 206 male patients were analyzed between December 2020 and December 2022. The diagnosis of azoospermia and oligospermia was made based on semen analysis. Patients with normal karyotype were included in the study. For the definitive diagnosis of microdeletions in the AZF region, 20 different sequence tagged sites (STS) were used, including the recommendation of the European Academy of Andrology (EAA) and the European Molecular Genetics Quality Network (EMQN). Each region was amplified by polymerase chain reaction (PCR) method and analyzed by fragment method in ABI 3500 DNA Sequence instrument.

RESULTS: Microdeletion was detected in the AZF region of the Y chromosome in 17 of 206 patients (8%, 3) with normal karyotype. With the study, we identified the deletions of each subregion of AZF in our population. The presence of microdeletions in the AZFc region was most common. b2/b4 complete AZF/c microdeletions were higher than the gr/gr partial AZF/c deletion.

CONCLUSION: The study confirmed that the incidence of microdeletion of AZF subregions in primary infertile male patients was 8%,3 and was prognostically significant. The frequency of Y chromosome microdeletion was found to be consistent with the literature.

Keywords: AZF region, azoospermia, oligospermia, primary male infertility, Y-chromosome microdeletion

GİRİŞ

İnsandaki Y kromozomu, cinsiyet tayini ve erkek germ hücre gelişimi ve onarımı için önemlidir.^[1] Klinefelter sendromundan sonra, Y kromozom mikrolelesyonları

erkek infertilitesinin ikinci en sık görülen genetik nedenidir.^[2] 1976'da Tiepolo ve Zuffardi, Y kromozomu delesyonları ile erkek infertilitesi arasında bir korelasyon olduğunu öne süren ilk kişilerdi.^[3] Azosperminin nedeninin Y kromozomlarındaki delesyonlar olduğunu belirttiler ve Y kromozomu uzun kol lokusu 11'de (Yq11) yer alan bir genetik faktörün erkek germ hücresi gelişimi için önemli olduğunu ileri sürdüler.^[3] Y kromozomunun uzun kolunun önkromatik kısmındaki interstisyel mikrolelesyonlar, idiyopatik primer testikülopatilerin (azoospermi ve şiddetli oligozoospermi) %10–15'inde görülür.^[4,5] 1996'da Vogt ve arkadaşları, Yq11'de azospermi faktörü (AZF) olarak adlandırılan, tekrar tekrar silinen üç bölge tanımladı.^[6] AZF

¹Konya Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Konya, Türkiye

²Aydın Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Aydın, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Uzm. Dr. Özgür Balasar

Akabe Mah. Adana Çevre Yolu Cad. No: 135 42020 Karatay/ Konya - Türkiye

Tel: +90 507 788 43 58

E-mail: ozgbalasar@hotmail.com

Geliş/ Received: 25.06.2023

Kabul/ Accepted: 27.07.2023

bölgesi, proksimal kısımda AZFa, orta bölgede AZFb ve distal bölgede AZFc olarak adlandırılan üç alt bölgeye bölünmüştür. Bu bölümler, spermatogenez ve testis gelişimi ile ilgili genleri içerir. Bu bölgenin mikrodelesyonları genellikle spermatogenetik kusurlar ve erkek infertilitesi ile ilişkilidir. Bununla birlikte, AZF'deki mikrodelesyonlar, en yaygın yapısal kromozomal kusurlardır ve erkek kısırlığının önde gelen nedenidir.^[7]

Mikrodelesyon tipi ile sonuçta ortaya çıkan sperm kusuru arasındaki ilişki hakkında kesin bir fikir birliği olmamasına rağmen, AZFa'daki mikrodelesyonlar çoğunlukla Sertoli cell-only sendromuna yol açar, AZFb'deki delesyonlar mayoz I'de kesintiye neden olur ve AZFc'deki delesyonlar ise hipospermatogenez ile sonuçlanarak şiddetli azospermi veya oligospermiye ilerler. AZFc bölgesinin komplet delesyonlarının (3,5Mb b2/b4) yanında parsiyel delesyonları da görülmektedir (1,6Mb gr/gr, 1,8Mb b2/b3 ve 1,6Mb b1/b3).^[8] AZFc'nin sık görülen parsiyel delesyonu olan gr/gr mikrodelesyonu, b2/b4 alanının yaklaşık yarısını kapsar ve etnik ve jeopolitik kökene bağlı olarak farklı fenotiplerle tanımlanabilir.^[9] AZF mikrodelesyonları, genellikle karyotipleme ile fark edilemeyecek kadar küçüktür, ancak moleküler biyoloji teknolojisinin ilerlemesiyle artık multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği ile kısa sürede tanınabilmektedir.^[10] Avrupa Androloji Akademisi ve Avrupa Moleküler Genetik Kalite Ağı, Y kromozomundaki mikrodelesyonların tanımlanması için SY84/SY86 (AZFa), SY127/SY134 (AZFb) ve SY254/SY255 (AZFc) dâhil olmak üzere en az altı bölgenin bakılmasını önermektedir.^[2]

Çalışmamız, primer infertil erkek hastalardaki Y kromozom mikrodelesyonlarının sıklığını belirlemeyi amaçladı. Y kromozom mikrodelesyonları klinik bulgulara ve hatta semen analizlerinin sonuçlarına dayanılarak tahmin edilemeyeceğinden AZF bölgesinin her bir alt bölgesini analiz ettik.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Araştırma grubu Aralık 2020-Aralık 2022 tarihleri arasında hastanemiz Tıbbi Genetik polikliniğine Y kromozom mikrodelesyonlarının incelenmesi için sevk edilen hastalar arasından seçildi. Hastalar primer infertiliteye sahip, karyotipi normal, azospermik veya oligospermik, 18 yaşından büyük, erkek bireylerdi. Doğuştan vaz deferens yokluğu, obstrüktif azospermi, kistik fibrozun neden olduğu infertilite, anormal karyotipe sahip olan, testis tümörü olan veya kemo veya radyoterapi gören hastalar çalışma dışı bırakıldı. Spermatogenezis bozukluğu olan, 92 non-obstrüktif azospermik, 114 oligospermik toplam 206 primer infertil erkek hasta incelendi. Semen analizi Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen normal standart kriterlere göre yapıldı.^[11]

Genomik DNA eldesi için periferik kan örneği kullanıldı. Elde edilen DNA materyalinden, AZF bölgesi için tasarlanarak aşağıda adları belirtilen 20 farklı sekans işaretli bölgeye (sequence tagged sites/STS) bakıldı. Her bölge, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile çoğaltıldı ve ABI 3500 DNA Sekans cihazında fragman yöntemiyle analiz edildi. İncelenen bölgeler, AZFa için sY82, sY83, sY84, sY86, sY88, sY1065; AZFb için sY105, sY121, sY127, sY134, sY143, sY153; AZFc için sY254, sY255, sY160(terminal), sY1191(gr/gr), sY1291(gr/gr) ve kontrol bölgeleri AmelXY, SRY (sY14) ve ZFX/Y idi. Kromozom anomalisi veya Y kromozomunda mikrodelesyon saptanan hastalara genetik danışmanlık verildi.

BULGULAR

Karyotipi normal, azospermi veya oligospermiye sahip olan primer erkek infertilite tanılı 206 hasta çalışmaya dâhil edildi. İki yüz altı hastanın 92'sinde azospermi, 114'ünde ise oligospermi vardı. Hastaların yaş ortalaması 29,1 idi.

Hastaların 17'sinde Y kromozomunun AZF bölgesinde (%8,2) mikrodelesyon tespit edildi. Y kromozomunun AZF bölgesinde mikrodelesyonları olan 17 hastanın detaylı delesyon özellikleri ve spermiogram sonuçları tabloda gösterildi (Tablo 1). Bu 17 hastanın 11'i azospermik, 6'si oligospermikti. Spesifik AZF alt bölgesinde delesyonları olan hasta sayıları şu şekildedeydi; AZFa delesyonlu iki hasta, AZFb delesyonlu üç hasta, AZFbc

Tablo 1. Y kromozomunun AZF bölgesinde mikrodelesyonları olan 17 hastanın detaylı delesyon özellikleri ve spermiogram sonuçları

Hasta	Delesyonlu AZF alt bölgesi	Spermiogram sonucu
Hasta 1	AZFa	Oligospermi
Hasta 2	AZFa	Oligospermi
Hasta 3	AZFb	Azospermi
Hasta 4	AZFb	Azospermi
Hasta 5	AZFb	Oligospermi
Hasta 6	AZFbc	Azospermi
Hasta 7	AZFc (b2/b4)	Azospermi
Hasta 8	AZFc (b2/b4)	Azospermi
Hasta 9	AZFc (b2/b4)	Azospermi
Hasta 10	AZFc (b2/b4)	Azospermi
Hasta 11	AZFc (b2/b4)	Azospermi
Hasta 12	AZFc (b2/b4) (Terminal)	Azospermi
Hasta 13	gr/gr delesyonu	Oligospermi
Hasta 14	gr/gr delesyonu	Azospermi
Hasta 15	gr/gr delesyonu	Oligospermi
Hasta 16	gr/gr delesyonu	Oligospermi
Hasta 17	gr/gr delesyonu	Azospermi

delesyonlu bir hasta, AZFc delesyonlu altı hasta ve gr/gr delesyonlu 5 hasta idi (Tablo 2). AZFc alt bölgesindeki mikrodelesyonların, AZFb ve AZFa alt bölgelerine göre daha sık rastlandığı gösterildi. AZFc delesyonlu bir hastada delesyon terminal heterokromatin bölgesine kadar uzanıyordu. Çalışma popülasyonumuzda b2/b4 tam AZFc mikrodelesyonları, gr/gr kısmi AZFc delesyonundan daha yüksekti. Azospermi faktörü bölge mikrodelesyon oranı azospermik hastalarda %11,9, oligospermik hastalarda %5,3 olduğu görüldü.

Tablo 2. Spesifik AZF alt bölgesinde delesyonları olan hasta sayıları ve delesyon tipleri

Delesyonlu AZF alt bölgesi tipi	Hasta sayısı (n=17)
AZFa	2
AZFb	3
AZFbc	1
AZFc (b2/b4)	6
gr/gr delesyonu	5

TARTIŞMA

İnfertilite, evli bir çiftin bir yıllık korunmasız cinsel ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamama durumu olarak tanımlanmıştır. Y kromozomal mikrodelesyonları, erkek infertilitesinin ikinci en yaygın genetik nedenidir. Bu delesyonlar, Y kromozomunun uzun kolunun ökromatin kısmının delesyonlarıdır ve doğrudan bu bölgedeki spermatogenezden sorumlu genlere zarar verdiği varsayılmaktadır. Mikrodelesyonlar, genel popülasyonda yaklaşık 4000 erkekte birinde meydana gelir, ancak infertil erkekler arasında sıklığı önemli ölçüde artar.^[2] Azospermik erkeklerde mikrodelesyon sıklığı oligozoospermik erkeklerden daha yüksektir.^[2] Son on yılda, bir dizi araştırma ve klinik enstitü infertil erkeklerde mikrodelesyonların taranmasını tanımladı ve bu tip Y kromozomal bozuklukların moleküler teşhisi, bu problemlerle ilgilenen dünya çapındaki laboratuvarların önemli bir teşhis testi haline geldi.^[12-14] Dünya genelinde infertil erkekler arasındaki Y kromozom mikrodelesyon sıklığı bölgeden bölgeye farklılık gösterir.^[14]

Mevcut çalışma ile Y kromozom mikrodelesyonları yaygınlık açısından değerlendirildi ve primer infertil erkekler arasındaki AZF alt tipleri belirlendi. Primer infertil erkek hastaların %8,2'sinde AZF bölgesinde delesyon tespit ettik. Azospermi faktörü bölgesindeki delesyonları doğrulamak amacıyla belirtilen dizi seçimi kriterlerine rağmen, literatürde delesyon taraması sırasında hâlâ farklı frekans değerleri buluyoruz ve sonuçlarımıza karşılık gelen net bir

genotip-fenotip korelasyonu yok. Behulova ve ark., mikrodelesyon sıklığını %3,35 düşük bulurken, Al-Qaisi ve ark., ise %61,33 gibi yüksek bir oranda bulunması literatürdeki farklılığa örnektir.^[15,16] Ayrıca, mikrodelesyon sıklığını Khalaf ve ark., 100 hastada %64 olarak ve Hanoon ve ark., ise 40 hastada %65 olarak bildirdi.^[17,18] Literatürde, çalışmamızdaki benzer oran Khabour ve ark., tarafından %8,3 olarak bildirilmiş ama hasta sayısının az olması (n=34) ve tüm hastaların azospermik olması ile çalışmamızdan ayrılmaktadır.^[19] Ülkemizde de birçok çalışmada mikrodelesyon oranları farklı bildirilmiştir. Şalvarcı ve ark.,'nın yaptığı çok merkezli çalışmada, 357 hastadaki mikrodelesyon sıklığı %7 olarak bulunmuştur.^[20] Ayrıca Gezdirci ve ark.,'nin tek merkezli çalışmasında ise 437 hastadaki mikrodelesyon sıklığı %10,1 olarak bildirilmiştir.^[21] Azospermik veya oligospermik primer infertil erkeklerde mikrodelesyon sıklığının değişken olduğu açıktır. Bu farklılıklar, mikrodelesyon tanısında kullanılan çeşitli STS marker sayı ve tipleri, çalışmaya alınan infertil hastalar için kullanılan kriterlerdeki farklılıklar, çalışma örnekleminin büyüklüğü, çevresel etkiler ve çalışmaların farklı etnik popülasyonlarda yapılması olabilir.

En sık görülen delesyon tipi AZFc bölgesi delesyonudur (~%80), ardından AZFa (%0,5-4), AZFb (%1-5) ve AZFbc (%1-3) delesyonları gelir.^[2] Çalışmamızda da görülebileceği gibi en sık delesyon yeri AZFc alt bölgesidir. AZFc bölgesinin içine alan terminal delesyonlar (sY160'ın yokluğu) daha çok mozaik karyotip (46,XY/45,X) ile ilişkilidir ve bu nedenle karyotip analizi istenmelidir. 45,X hücre dizilerinin varlığı, testiküler spermatozoanın varlığı için olumsuz bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir.^[22] Bir hastamızda terminal bölgeyi kapsayan AZFc delesyonu vardı ve karyotipi normaldi.

Yq'nin de novo delesyonları, erkeklerde en sık görülen kromozomal anormalliklerden biridir ve mayoz veya erken preimplantasyon gelişimi sırasında DNA tekrar dizilerinin uzun uzantıları arasındaki rekombinasyon olaylarından kaynaklandığına inanılmaktadır.^[23] Birçok çalışma, AZF mikrodelesyonlarının %80'den fazlasının de-novo kaynaklandığını bildirmiştir.^[24] AZFa delesyonları, Yq11 proksimal bölgesinde bulunan iki insan endojen retroviral dizisi HERV15yq1 ve HERV15yq2'nin homolog intra-kromozomal rekombinasyonundan kaynaklanır. AZFb delesyonu, Y kromozomunun uzun kolundaki palindrome P5 ile palindrome P1'in proksimal kolunun homolog rekombinasyonundan kaynaklanırken ve AZFc delesyonları, P1 palindromu ile P3 palindromunun b2 ve b4 alt ampikonlarının homolog rekombinasyonundan kaynaklanmaktadır.^[25]

AZFa bölgesinin total delesyonunda başarılı intrasitoplazmik sperm enjeksiyon şansı sıfıra yakındır.^[2] Total AZFb delesyonu olan erkeklerde sperm hücresi bulma olasılığı belirgin şekilde daha düşüktür veya mikroskopik testiküler sperm ekstrasyonu (TESE) şansı sıfırdır.^[26] AZFc delesyonları daha az patojeniktir, bu nedenle tam AZFc delesyonu durumunda TESE şansı %50'dir.^[2] Kısmi delesyonun, sonraki nesillerde tam bir AZFc delesyonuna kadar genişleyebilir, ancak bu spesifik risk hakkında nihai sonuçlara varmak için veriler şu anda yetersizdir.^[2] Gr/gr delesyonunun testis kanseri için genetik risk faktörü olabileceği belirtilmiştir ancak bu ilişkinin daha büyük bağımsız çalışma popülasyonları üzerinde gösterilmesi gerekmektedir.^[27] Yq delesyonları olan infertil erkeklerde nörolojik problemlerin daha sık meydana geldiği de bildirilmiştir.^[28]

AZFabc olarak saptanan delesyonlar büyük olasılıkla 46,XX erkek veya iso (Y) gibi anormal karyotip ile ilişkilidir.^[29] Kromozom anormalliği (46,XX erkek) sebebiyle çalışmaya dâhil etmediğimiz bir hastada AZFabc delesyonu mevcuttu. AZFabc delesyonu genellikle sperm üretimi ile bağdaşmaz, bu nedenle aile taraması endike değildir.

Y kromozomu mikrolelesyonları, erkek infertilitesinin toplamında yalnızca az bir kısmına neden olur, ancak mevcut olduğunda, yapay bir üreme tekniği olarak intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunun (ICSI) kullanılması, bu tür mutasyonların bir sonraki nesle aktarılmasına izin verebilir.^[30] Yani ICSI, Y kromozomu mikrolelesyonları olan infertil erkeklerin baba olmasına yardımcı olurken, infertil babalardan oğullarına geçebilecek infertilite riskine dikkat edilmelidir.^[31] Tanımlanmış delesyonları olan erkeklerin, erkek çocuklarının tam bir fenotipini net bir şekilde belirlemek mümkün olmasa da (farklı genetik arka plan, baba ve oğulların fertilitite potansiyelini etkileyen çevresel faktörler), konsültasyonlar sırasında bazı gerçeklere dikkat çekmek mümkündür. Muhtemel oligospermi veya azosperminin yanı sıra, 45,X Turner sendromu anomalisi veya cinsiyet kromozomu mozaikliği formlarını geliştirme potansiyel riski vardır. Yq delesyonları, Y kromozomu karsızlığı ile ilişkilidir. Y kromozomal mikrolelesyonların tanımlanmasının önemli tanıl ve prognostik değeri olduğunu ve bu hastalarda genetik danışmanlık için yararlı bilgiler sağladığını söyleyebiliriz.

Sonuç olarak, çalışmamız azospermik veya oligospermik primer infertil erkek hastalarda AZF bölgesindeki mikrolelesyonların sıklığının %8,2 olduğunu ve prognostik bir bakış açısından önemli olduğunu gösterdik. Y kromozomu mikrolelesyonlarının erken tespiti, yardımcı üreme tekniklerinin başarısını etkileyebilir.

Etik Kurul Onayı

Çalışma, KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. (onay tarihi ve sayısı: 09.06.2023/2023/018).

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval

The study was approved by KTO Karatay University Faculty of Medicine Non-Pharmaceutical and Non-Medical Device Researches Ethics Committee. (date and number of approval: 09.06.2023/2023/018).

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

No financial support has been received.

KAYNAKLAR

1. Colaco S, Modi D. Consequences of Y chromosome microdeletions beyond male infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36:1329–37. [\[CrossRef\]](#)
2. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tüttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology.* 2014;2:5–19. [\[CrossRef\]](#)
3. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet.* 1976;34:119–24. [\[CrossRef\]](#)
4. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev.* 2001;22:226–39. [\[CrossRef\]](#)
5. Ferlin A, Moro E, Rossi A, Dallapiccola B, Foresta C. The human Y chromosome's azoospermia factor b (AZFb) region: sequence, structure, and deletion analysis in infertile men. *J Med Genet.* 2003;40:18–24. [\[CrossRef\]](#)
6. 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. *Hum Mol Genet.* 1996;5:933–43. [\[CrossRef\]](#)
7. Xi Q, Zhang Z, Wang R, Li L, Li L, Zhu H, et al. Obstetric and perinatal outcomes of intracytoplasmic sperm injection for infertile men with Y chromosome microdeletions. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e17407. [\[CrossRef\]](#)
8. Suganya J, Kujur SB, Selvaraj K, Suruli MS, Haripriya G, Samuel CR. Y Chromosome Microdeletions and Partial AZFb Deletions in Infertile Men from South India. *J Adv Med Med Res.* 2016;1–10. [\[CrossRef\]](#)
9. Stahl PJ, Mielnik A, Margreiter M, Marean MB, Schlegel PN, Paduch DA. Diagnosis of the gr/gr Y chromosome microdeletion does not help in the treatment of infertile American men. *J Urol.* 2011;185:233–7. [\[CrossRef\]](#)
10. Zhu XB, Gong YH, He J, Guo AL, Zhi EL, Yao JE, et al. Multicentre study of Y chromosome microdeletions in 1,808 Chinese infertile males using multiplex and real-time polymerase chain reaction. *Andrologia.* 2017;49:e12662. [\[CrossRef\]](#)
11. World Health Organization. World Health Organization laboratory manual for the examination and processing of human semen. World Health Organization: Geneva: Switzerland; 2010. p. 287.

12. Ferlin A, Arredi B, Speltra E, Cazzadore C, Selice R, Garolla A, et al. Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:762–70. [CrossRef]
13. Maurer B, Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E. Prevalence of Y chromosome microdeletions in infertile men who consulted a tertiary care medical centre: the Münster experience. *Andrologia.* 2001;33:27–33. [CrossRef]
14. Vogt PH. AZF deletions and Y chromosomal haplogroups: history and update based on sequence. *Hum Reprod Update.* 2005;11:319–36. [CrossRef]
15. Behulova R, Varga I, Strhakova L, Bozikova A, Gabrikova D, Boronova I, et al. Incidence of microdeletions in the AZF region of the y chromosome in Slovak patients with azoospermia. *Biomed Pap.* 2011;155:33–8. [CrossRef]
16. Al-Qaisi MN, Al-Ouqaili MT. Molecular analysis for azoospermia factor microdeletions in the Y chromosome for azoospermic and severe oligospermic infertile Iraqi patients. *Sys Rev Pharm.* 2020;11:562–570.
17. Khalaf S, Shehab A, Al-Assie A. A molecular Study of azoospermia & sever oligospermia in a sample of infertile males Al-Anbar Governorate. *Eng Technol J.* 2012;30:2116–24. [CrossRef]
18. Hanoon RA, Raziq AH, Nerwey FF. AZF micro-deletion in azoospermia and severe oligospermia: molecular & histopathological study in Duhok Province. *Sci J Univ Zakho.* 2017;5:239–43. [CrossRef]
19. Khabour OF, Fararjeh AS, Alfaouri AA. Genetic screening for AZF Y chromosome microdeletions in Jordanian azoospermic infertile men. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2014;5:47–50.
20. Şalvarcı A, Gürbüz AS, Erihan İB, Karagöz MA, Uslu M, Bağcıoğlu M, et al. Obstrüktif ve non-obstrüktif azospermik Türk erkeklerin genetik sonuçlarının değerlendirilmesi: multisentrik retrospektif çalışma. *Fırat Tıp Derg.* 2021;26:8–14.
21. Gezirici A, Ünal I, Eröz R, Yılmaz Güleç EY, Ayaz İO, Çiçek G. Erkek infertilitesi ile başvuran hastalarda spermogram, hormonal profil ve genetik analiz sonuçlarının karşılaştırmalı analizi: tek merkez deneyimi. *Sağlık Bil Değer.* 2022;12:15–21. [CrossRef]
22. Jaruzelska J, Korcz A, Wojda A, Jedrzejczak P, Bierla J, Surmacz T, et al. Mosaicism for 45, X cell line may accentuate the severity of spermatogenic defects in men with AZFc deletion. *J Med Genet.* 2001;38:798–802. [CrossRef]
23. Edwards RG, Bishop CE. On the origin and frequency of Y chromosome deletions responsible for severe male infertility. *Mol Hum Reprod.* 1997;3:549–54. [CrossRef]
24. Dai RL, Sun LK, Yang X, Li LL, Zhu HB, Liu RZ. Expansion and de novo occurrence of Y chromosome microdeletions occurring via natural vertical transmission in northeastern China. *J Int Med Res.* 2012;40:1182–91. [CrossRef]
25. Yu XW, Wei ZT, Jiang YT, Zhang SL. Y chromosome azoospermia factor region microdeletions and transmission characteristics in azoospermic and severe oligozoospermic patients. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:14634–46.
26. Liu T, Song YX, Jiang YM. Early detection of Y chromosome microdeletions in infertile men is helpful to guide clinical reproductive treatments in southwest of China. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14350. [CrossRef]
27. Nathanson KL, Kanetsky PA, Hawes R, Vaughn DJ, Letrero R, Tucker K, et al. The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am J Hum Genet.* 2005;77:1034–43. [CrossRef]
28. Krausz C, Escamilla AR, Chianese C. Genetics of male infertility: from research to clinic. *Reproduction.* 2015;150:159–74. [CrossRef]
29. Lange J, Skaletsky H, van Daalen SKM, Embry SL, Korver CM, Brown LG, et al. Isodicentric Y Chromosomes and Sex Disorders as Byproducts of Homologous Recombination that Maintains Palindromes. *Cell.* 2009;138:855–69. [CrossRef]
30. Poongothai J, Gopenath TS, Manonayaki S. Genetics of human male infertility. *Singapore Med J.* 2009;50:336–47. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19421675/>
31. Molecular and cytogenetic studies of 101 infertile men with microdeletions of Y chromosome in 1,306 infertile Korean men. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29:539–46. [CrossRef]