

Bölüm 2

ERKEK İNFERTİLİTESİNİN GENETİĞİ

Yunus ARIKAN¹

ERKEK İNFERTİLİTESİ VE SPERMATOGENEZ

İnfertilite, normal yollarla en az 12 ay boyunca çocuk sahibi olmama olarak tanımlanabilir. Dünya genelinde her 6 çiftin 1'inde görüldüğü bu durumun yarısı erkek tarafından kaynaklanmaktadır (1,2).

Sperm parametreleri değerlendirildiğinde, fertil erkekler için her bir ejakülatta 39 milyon sperm ve mililitrede en az 15 milyon sperm bulunması durumu söz konusu olmalıdır. Bununla birlikte ejakülatta bulunan spermelerin en az %32'si ileri yönde hareket ediyor olmalı yine en az %58'i canlı ve en az %4'ü normal sperm morfolojisine sahip olduğunda ancak normozoospermi durumundan bahsedilebilir (3).

Erkek kaynaklı infertilitenin %10-15'inden sorumlu olan azospermi, ejakülatta hiç sperm bulunmama durumu ile karakterize olup genel populasyonun yaklaşık %1'inde görülür. Spermin epididimisten boşalma kanalına olan yolculuğundaki kanalların durumuna bağlı olarak tıkaçıcı (obstrüktif) veya tıkaçıcı olmayan (non-obstrüktif) etiyojilere sahiptir (4,5). İnfertil erkeklerin yaklaşık %60'ında ise spermin sayısında veya yapısında bozukluklar bulunur. Sayı 15 milyonun altında ise oligozoospermi, Primer Siliyer Diskinezi (PCD) (MIM:244000) örneğinde olduğu gibi sperm hareketi yavaş ise astenozoospermi, gözle görülür durumda

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, asilkan2@hotmail.com

morfolojisi bozuksa teratozoospermi, spermde akrozom olmaması veya spermde küçük akrozomlu sperm durumlarını ifade eden globozoospermi gibi durumlar ve daha nadir görülen ve infertiliteden sorumlu başsız (asefalik) sperm gibi durumlar takip edilebilir (4).

Spermatogenez testiste meydana gelen ancak düzenlenmesi hipotalamus-hipofiz aksında yönetilen bir süreci barındırır. FSH (folikül stimüle edici hormon) ve hipotalamustan salınan GnRH'nin (gonadotropin salgılatıcı hormon) kontrolündeki LH (luteinleştirici hormon) ön hipofizden salınan 2 gonadotropin hormonudur. LH, testislerdeki Leydig hücrelerinden testosteron salgılanmasını indüklerken FSH'nin seminifer tübüllerdeki Sertoli hücreleri üzerinden sperm üretimini pozitif yönde etkileyecek özellikleri (Sertoli hücrelerinden Androjen Binding Protein salgılanması) vardır (6-8). FSH'nin reseptörü (FSHR) Sertoli hücresi üzerindeyken, LH'nin reseptörleri (LHR veya insanda LHCGR) Leydig hücrelerinde bulunur. Bununla birlikte Leydig hücrelerinden salgılanacak testosteron miktarının yükselmesi ve Sertoli hücrelerinde inhibin B üretilmesi hem GnRH hem de LH ve FSH salgılanmasını negatif geri besleme ile inhibe eder (9). Spermatogenez ayrıca spermiyogenez ve spermiyasyon isimli süreçlerle devam eder ki spermiyogenez; golgi fazı, akrozom fazı, kuyruk oluşumu ve final olgunlaşma fazlarından oluşur. Dakikada 25 bin sperm ana hücresinden (spermatozoa) toplamda günde yaklaşık 275 milyon sperm hücresinin oluşmasına kadar geçen spermiyogenezin insanda yaklaşık 74 gün sürdüğü bilinmektedir (10) Sadece tam bir kuyruk yapısını kazanması 23 gün süren ve Sertoli hücrelerinden seminifer tübül lümenine salgılanacak uzamış spermatidlerin tüm bu aşamalardan geçmeleri gerekmektedir (11,12).

ERKEK İNFERTİLİTESİNİN NEDENLERİ VE GENETİK

En yaygın genetik olmayan erkek infertilite nedenleri cinsel yolla veya cinsel olmayan yollarla kazanılmış bulaşıcı hastalıklardır ve

bu oran %17'lere kadar ulaşabilir (13). Daha sonra yaklaşık %10 oranında ilaç kullanımı %6.7 oranında travma ve %1.2-2 oranında anabolik steroidlerin kötüye kullanımı kaynaklıdır. Testiküler disgenез sendromları içerisinde incelenen 3 durum da infertilitenin önemli bir kısmından sorumlu olup bunlar; inmemiş testis (%9.5-16.8), hipospadias (%0.1-1.1) ve testiküler kanserlerdir (%1.6-2.1) (14,15). İnfertilite nedenleri ve semptomların etiyolojisi çoğu zaman içerisinde çevresel faktörler ile genetik faktörlerin bir arada bulunmasını gerektirebilir (14).

Günümüzde, genetik nedenler erkek infertilitesinin yaklaşık %4-9.2'sini açıklayabilmektedir (4,5,15). Azosperminin %25'ine kadar olan kısmı ve sperm kuyruğundaki dismorfolojilerin %50'sinin genetik olarak açıklanabildiği ifade edilmektedir (16).

Erkek infertilitesinin en yaygın genetik nedenleri %1-3.5 oranında Klinefelter Sendromu (47, XXY ve varyantları), %0.3-5.4 oranında Y kromozomunun uzun kolundaki azospermi faktörü (AZF) bölgesindeki delesyonlardır (4,5,15).

Astenozoospermi ve teratozoospermi daha çok testiste ifade edilen genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanırken oligozoospermi ve azosperminin testis ve vücudun diğer bölgelerinde de ifade edilen genlerin mutasyonlarından kaynaklandığı söylenebilir. Hipofiz-hipotalamus aksında dengesizliğe yol açabilecek genetik defektler hipogonadotropik hipogonadizm (HH) gibi pre-testiküler infertilite nedenlerine örnek oluşturabilir ve gecikmiş ergenlik, ılımlı hipoandrogenizm ve azalmış spermatogenezle kendisini gösterebilir (17). Post-testiküler infertiliteye ise erkekte bilateral vas deferens kanallarının doğuştan yokluğu (CBAVD) ile kendisini gösteren *CFTR* (kistik fibröz transmembran kondüktans regülatörü) gen mutasyonlarının neden olduğu obstrüktif azospermi örnek olarak verilebilir (17). Yine genetik infertilite nedenlerinde diğerlerine göre daha az görülen (1/10000) en az 40 farklı gendeki mutasyondan kaynaklanan ve erkeklerin %75'inin infertilite

semptomları yaşadığı infertilitenin dışında sinüzit ve kronik solunum hastalıklarının eşlik ettiği Primer Siliyer Diskinezi (PCD), diğer adıyla hareketsiz sil sendromu (immotil cilia syndrome) örneği karşımıza çıkmaktadır (18,19).

İnsan haploid genomu 3.2 milyar baz çiftinden daha fazla sayıda nükleotid içerir ve iki birey arasındaki DNA içeriğinin %99.4'ü aynıdır. Bir başka deyişle 2 farklı insan arasında yaklaşık 20 milyon baz çifti farklıdır (20). Bu farklılıklardan tek nükleotid varyantları (SNV, single nucleotide variants) tek bir bazdan, inversiyonlar, dengeli translokasyonlar, insersiyonlar, delesyonlar gibi birçok yapısal varyasyonların oluşumuna neden olabilir. Bahsedilen genetik varyasyonları ebeveynlerimizden alabildiğimiz gibi her bir birey anne ya da babasında bulunmayan 44-82 yeni SNV taşır ki bunlara de novo mutasyonlar denir (DNM) (21,22). Non obstrüktif azospermi ilişkili erkek infertilitesinin %25'i birer DNM olan Klinefelter Sendromu ve AZF delesyonları ile açıklanabilmektedir (2). Dr. Klinefelter 1942 yılında 9 erkekte anormal cinsiyet karakterlerini (jinekomasti, mikroorşidizim ve azospermi) tanımladıktan sonra (23) erkek infertilitesinin ilk genetik nedeni açıklığa kavuşturulmuş oldu (24,25). DNM kaynaklı erkek infertilitesinin Y kromozomundaki örneği ise 1995 yılında ilk kez açıklığa kavuşturuldu (26). *DAZ* (deleted in azospermia, azospermide, delesyona uğramış) olarak adlandırılmış bölgeler (27), daha sonra AZFa, AZFb ve AZFc bölgeleri olarak incelenmeye başlandı (28).

AZFa bölgesi delesyonları sonucu tam Sertoli Cell-Only (SCO) sendromu gelişirken, AZFc delesyonları daha çok oligozoospermi vakaları ile ilişkilendirildi (29-31). Y kromozomu üzerinde AZFa bölgesinde bulunan genlerden, başlangıçta de novo mutasyonlarının infertilite ile ilişkilendirildiği (32,33) *USP9Y* (ubikuitin spesifik peptidaz 9-Y kromozom ilişkili) geninin başka bir çalışmada spermatogenezde önemli olmayacağı gösterildi (34). AZFa lokusu içerisinde yer alan 3 gen (*DDX3Y*, *USP9Y*, *UTY*) ve 1 testis spesifik

transkripsiyon ünitesinin (*TTTY15*) 1150 kb'lik bir bölge içerisinde yer aldığı ve bahsi geçen 3 genin tekli veya birlikte delesyonlarının SCO vakalarında (%9-55) görüldüğü bildirildi (35-37). Delete olan ve infertilite ile ilişkilendirilen AZFb lokusu ise 6.2 Mb'lik bir bölge içerisinde 6 protein kodlayan gen ve 9 *TTTY*'ye sahip olup burada yer alan genler *EIFA1Y*, *RPS4Y*, *SMCY*, *HSFY* (2 kopya), *PRY* (2 kopya), *RBMY* (6 kopya) genleridir. *EIFA1Y*, *RPS4Y*, *SMCY*, *HSFY* genlerinin delete olduğu oligoasthenoteratospermi (OAT) sendromu vakaları bildirilmiştir (38). *PRY* proteininin nonfonksiyonel spermatidde apoptozle ilişkili olduğu (39), *RBMY* proteininin sağlıklı sperm morfolojisini sağladığı ifade edilmiştir (40). Görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde AZFc bölgesi delesyonları diğer AZF bölgelerine göre daha fazla orana sahip olup tüm AZF delesyonlarının en az %60-80'nini oluşturmaktadır. AZFa delesyonları ise %0.5-4 arasında bir orana sahiptir. AZFa ve AZFb bölgelerinin büyük delesyonlarında sperm elde olasılığı yokken AZFc'nin delesyonu ile AZFa-b'nin daha küçük kısmı delesyonlarına sahip bireylerde sperm elde ihtimali bulunmaktadır (41). AZFd bölgesinin ise AZFb ve AZFc ile çakışan bölgeleri vardır ve delesyonları da diğer bölgelerde olduğu gibi düşük sperm sayısı ile ilişkilidir (42). AZF delesyonları veya KS durumları bulunmadığında Robertsonian translokasyonları ve Y kromozomunu içeren/içermeyen diğer kromozomal anomalilerin dışlanması için sitogenetik analiz de ihmal edilmemelidir (43,44).

İnfertiliteye neden olan kalıtsal mutasyonlar da bilinmektedir. Sperm başının uzaması ve akrozom oluşumu için gerekli olan *DPY19L2* (Dpy-19 like 2) geni örneğinde olduğu gibi her iki ebeveyninden de resesif (çekinik) karakterde birer mutasyonun çocukta bir arada bulunması, globozoospermiye ve infertiliteye neden olabilir (45,46). Erkeklerde defektif gonad gelişimine neden olduğu gösterilen, *AR* (Androjen Reseptörü) geni mutasyonlarını varlığı izole azospermi vakalarında veya androjen yetersizlik sendromlarında

(AIS, androgen insensitivity syndrome) gösterilmiştir (47–50). *AR* geninden başka 3 genin daha X'e bağlı erkek infertilitesinden sorumlu olduğu bulunmuştur. Bunlar, *CFTR* mutasyonu olmayan erkek birylerde ortaya çıkarılmış ve obstruktif azosperminin gözleendiği *ADGRG2* (Adhesion G-protein coupled Receptor G2) (51,52), hipogonadotropik hipogonadizm ve azosperminin eşlik ettiği bazı vakalarında X'e bağlı doğuştan adrenal yetmezlikleri gözleendiği *NROB1* (Nuclear Receptor Subfamily 0 Group B Member 1) (53,54), ve kromozomal sinaps ve homolog rekombinasyon için gerekli olan ve mutasyonları non obstruktif azospermi ile ilişkilendirilmiş *TEX11* (Testis Expressed 11) (55,56) genleridir. Kistik fibrozisten sorumlu olan *CFTR* geni ise *AR* geninden hemen bir yıl sonra 1989 yılında bulunmuştur (57,58). CBAVD'ın sonucu olarak gelişen obstruktif azospermi hastalarında *CFTR* mutasyonları ortaya çıkarılmıştır (59–63). İnsanda 12 numaralı kromozomda klonlanan ve germ hücrelerindeki kromozomların sinaptonemal komplekste eşleşebilmeleri için gerekli olan *SYCP3* (sinaptonemal kompleks proteini 3) geninin heterozigot mutasyonu (*SYCP3-643delA*) non-obstruktif azospermili olguda gösterildikten sonra ilk kez dominant karakterde bir mutasyonun infertiliteye neden olduğu da gösterilmiştir (64). Daha sonraki yıllarda farklı *SYCP3* gen mutasyonlarının da infertilite ile ilişkileri gösterilmiştir (65,66). *SYCP3*'den başka 3 gen daha dominant erkek infertilitesinden sorumlu bulunmuştur. Bunlar, non obstruktif azospermi veya kriptozoospermi vakalarında mutasyonlu olduğu bilinen *DMRT1* (doublesex and mab-3 related transcription factor 1) geni (67,68), insanda 6 nolu kromozomda bulunan mayozda ve spermatogenezde rolleri olduğu gösterilen *HSF2* (Heat Shock Transcription Factor 2) gen mutasyonları (69,70), insanda 17 nolu kromozomda bulunan, spermiyogenezde görev aldığı gösterilmiş ve oligozoospermi fenotipindeki hastalarda gösterilmiş *KLHL10* (Kelch Like Family member 10) (71,72) genleridir.

Non-obstruktif azospermide Klinefelter Sendromu tanısı oranı %15'lere ve AZF delesyonu saptama oranı %10'lara kadar yükselmiştir (73). Vas deferans gelişiminde önemli rolleri olan *CFTR* geni (74), pre-mayotik germ hücresi oluşumunda görev alan ve mutasyonları Sertoli Cell Only (SCO) sendromuna sebep olan AZFa bölgesi genlerinden *DBY* (Dead box Helicase 3, Y-linked) geni (75), mayoz boyunca sinaptonemal kompleks oluşumunda rol alan *SYPC3* ve *TEX11* genleri (66,76), mayotik kromozomların ayrılması ve sitokinezdeki rolleri ile 19 nolu kromozomda yer alan *AURKC* (Aurora Kinase C) geni (77,78) ve akrozom oluşumunda görev alan *DPY19L2* (79) genlerinin birlikte çalışıldığı bir panelde (yeni nesil dizileme) idiyopatik azospermi (N=445) veya şiddetli oligozoospermisi (15 milyondan az spermi olan) olan 1.112 kişilik bir kohortta bu 6 gen özelinde genel popülasyondaki alel frekansı %1'in altında olan, *CFTR* için 128, *DBY* için 2, *SYPC3* için 5 *TEX11* için 6 ve *DPY19L2* için 9 adet mutasyon bulunmuştur (80).

Yeni nesil dizileme yöntemlerinden ekzom dizilemenin tüm erkek infertilitesinin %0,1'ini kapsayan globozoospermi fenotipine sahip hastalarda yeni hastalık yapıcı genleri bulmada oldukça faydalı bir yöntem olduğu gösterilmiştir. AZF delesyonları, anöloidiler, *DPY19L2* delesyonları ile *SPATA16* gen mutasyonlarının ekarte edildiği çalışmada, daha önce açıklanamayan 15 globozoospermi vakasının 8 tanesinde, 7 yeni genin mutasyonlarının globozoospermi fenotipini açıklığa kavuşturduğu gösterilmiştir. Bunlar; 2 ayrı vakada homozigot anlamsız mutasyon taşıyan *ZPBP* ve *CCDC62* genleri, nadir yanlış anlamlı mutasyonlara ev sahipliği yapan *C2CD6*, *CCIN*, *C7orf61* ve *DHNA17* genleri ile çerçeve kayması mutasyonu olan *DHNA17* genleridir (81). Bu sayede olguların %70'ını açıklayan *DPY19L2* (45,82) ve %2'sini açıklayan *SPATA16* (83,84) genleri ile beraber globozoospermiden sorumlu olan toplam 9 gen ortaya çıkarılmıştır.

Sperm hareketi %5'in altında ve normal sperm morfolojisi en fazla %4 olan (şiddetli non-sendromik astenozoopermi) Arjantin (N=9) ve Avustralya (N=12) kökenli, sperm hareket bozukluğuna bağlı infertiliteye sahip 21 erkek bireyde yapılan bir ekzom dizileme çalışmasında, bilinen 21 genin (*AK7*, *AKAP4*, *ARMC2*, *CEP135*, *CFAP44*, *CFAP65*, *CFAP70*, *DNAH1*, *DNA2*, *DNAH6*, *DNAH17*, *DZIP1*, *FSIP2*, *MAATS1*, *QRICH2*, *SPEF2*, *TTC21A*, *TTC29* ve *WDR66*) 5'inde mutasyon saptama oranı %43 (21 hastanın 9'u) olarak bulunurken geri kalan hastaların 8'inde (%38) 7 yeni aday gende mutasyon saptanmıştır. Daha önce bilinen ve mutasyon bulunan genler, dinein akzonemal ağır zincir proteinlerini kodlayan genlerden *DNAH1* (Dynein Axonemal Heavy Chain 1) (Ben Khelifa et al., 2014) ve *DNAH6* (86), sil ve kuyruk-kamçı ilişkili proteinleri kodlayan genlerden *CFAP43* (Cilia and Flagella Associated Protein 43) ve *CFAP44* (87), *QRICH2* (Glutamine Rich 2) (88) genleridir. Yeni bulunan aday genler ise *DNAH12*, *CFAP58*, *PACRG* (Parkin Coregulated Gene), *DRC1* (Dynein Regulatory Complex Subunit 1), *MDC1* (Mediator Of DNA Damage Checkpoint 1), *SSPL2C* (Signal Peptide Peptidase Like 2C) ve *TPTE2* (Transmembrane Phosphoinositide 3-Phosphatase And Tensin Homolog 2) genleridir (89). Bu genler sperm fonksiyonunda (dinein motor proteini birleşmesi, mayoz bölünme veya sperm kuyruğu gelişmesi) görev aldığı bilinen proteinleri kodlamaktadır (90,91). Bu sayede sperm hareketini etkileyen 28 gen ortaya çıkarılmıştır.

Erkek infertilitesinin nedeni olarak AZF mikrodelesyonları ve Klinefelter Sendromu örneklerinde olduğu gibi de novo mutasyonların (DNM) varlığı ekzom dizilime yöntemlerinin gelişmesiyle daha çok araştırılmaya başlanmıştır. Bu konuda yapılan ve AZF mikrodelesyonları ile kromozomal aberasyonların dışlandığı kapsamlı bir çalışmada azospermili (N=111) veya şiddetli oligozoospermili (N=74) erkek infertil birey ve ebeveynleri çalışmaya dâhil edilerek 185 trio örneğinde erkek infertilitesine neden olabilecek

yeni genler bulunmuştur. Toplamda 192 nadir DNМ'nin (minör alel frekansı %1'in altında) 145 tanesinin protein yapısını değiştiren mutasyonlar olduğu ve bunların 84 tanesinin her birinin ayrı gende, dominant karakterde ve patojenik özellikte ortaya çıkarılmıştır. Bulunan 84 patojenik mutasyonun birbirleriyle ilişkileri ortaya çıkarıldığında hepsinin mRNA kırılmasında sorumlu olduğu bilinen genlerin protein ürünleriyle etkileşimde oldukları ortaya çıkarılmıştır. Bu genler arasında major rolü ise *RBM5* (RNA Binding Motif Protein 5) geninin oynadığı ortaya çıkarılmıştır (92). Bu çalışmada da diğer çalışmaların sonuçlarına uygun bir şekilde (93-96) DNМ'lerin %72'sinin paternal alelde kümelenme gösterdiği bulunmuştur.

Son zamanlarda yapılan bir ekzom dizileme çalışmasında yine AZF ve kromozomal aberasyonlarının dışlandığı, tüm vakalarında TESE sonucu bilateral germ hücresi arresti saptanmış (N=64) bireylerin 6 tanesinde daha önce bilinen *TEX11* (55), *STAG3* (stromal antigen 3) (97) ve *SYCP2* (98) gen mutasyonları saptanıyor. Kalan 58 kişinin 3 tanesinde, non obstruktif azosperminin tanısında yeni genlerin keşfi için uygun filtrelenme yapıldıktan sonra (minör alel frekansının %1'in altında seçilmesi, model organizmalar için uygun fonksiyona sahip aday genlerin seçilmesi), 2 nolu insan kromozomunda yeni bir aday olan *MIAP* (meiosis 1 associated protein) geninde homozigot mutasyon (c.676dup) saptanmıştır. Daha sonra Türkiye'den de ailesel infertilite vakalarının görüldüğü bir ailede aynı gende (*MIAP*) başka bir homozigot mutasyonun c.1166C>T segregе olarak infertiliteden sorumlu olduğu ortaya çıkarılmıştır (99). Takip çalışmalarında azospermi/oligozoospermili toplamda 9 bireyde (N=1996) (%0.5) *MIAP* gen mutasyonu saptandığı gösterildi. Dahası TESE sonucu ellerinde olan 8 bireye göre değerlendirildiğinde *MIAP* biallelik mutasyonu olan erkek bireylerde TESE sonucu sperm elde etme oranının %15 olduğu sonucuna varıldı (99).

ERKEK İNFERTİLİTESİ VE GENETİK DANIŞMANLIK

1992 yılında hayatımıza girdiğinden beri 5 milyon daha fazla bebeğin ICSI (intra stoplazmik sperm injeksiyonu) yoluyla dünyaya geldiği bilinmektedir (100). Tedavi seçenekleri arasında IVF (tüp bebek, in vitro fertilizasyon) gibi yardımcı üreme teknikleri (YÜT) arasında yer alan ICSI'den sonuç alınamazsa, TESE-ICSI (testiküler sperm eldesi-ekstraksiyonu) ve PES-ICSI (perkütanöz epididimal sperm aspirasyonu) gibi yöntemler önerilmektedir (101). ICSI yapılarak dünyaya gelmiş 54 erişkin erkek birey ile aynı yaşta olan 57 erişkin kontrol birey karşılaştırıldığında ICSI ile dünyaya gelmiş erkeklerin sperm sayısının 2 kat daha az olduğu gösterilmiştir (102). Bununla birlikte YÜT ile dünyaya gelmiş çocuklarda normal yolla dünyaya gelmiş çocuklara göre 1.33 kat artmış doğumsal malformasyonlar (103,104) ve 1.14 kat artmış otizm riski saptanmışken gelişimsel anomaliler açısından herhangi anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (105,106). ICSI'de seçilen olgunlaşmamış spermelerin yumurta hücresine aktarılıp rahime transferine kadar geçen in vitro koşullar normal yolla döllemeden farklıdır. Bu yüzden ICSI ile dünyaya gelmiş çocuklarda kromozomal anomali görülme sıklığı (%1), klasik tüp bebek yönteminden (IVF, %0.7) ve normal yolla olandan (%0.2) daha fazladır (101).

Testiküler sperm eldesi (TESE), ICSI için sperm bulunması ve infertilitenin derecesini anlamak için (Sertoli cell only, hipospermatogenez) ve olası testis kanserini ortaya çıkarabilmek için kullanılan bir yöntemdir. Diğer ameliyat türlerinde olduğu gibi hematoma, inflamasyon, kalıcı damarsızlaşma ya da fibrözise yol açabildiği gibi vakaların %50'sinde olduğu gibi hiç sperm bulunamama ya da testis dokusunun önemli bir kısmının kaybına da yol açabilme risklerini bulundurmaktadır (107,108). İnfertilitenin türüne bağlı olarak, TESE'de sperm elde oranı değişebilir. Örneğin Sertoli cell only sendromunda başarı oranı %30.5, maturasyon arrestinde benzer oranla %30.9, hipospermatogenez vakalarında

ise %88'dir (109). Globozoospermik infertil erkeklerin ICSI ile fertilité şansı en fazla %24.3'tür (110,111). Yine de bu grubun fenotipi-genotipi önceden bilinirse mekanik, kimyasal, elektriksel yaklaşımlarla (yardımlı oosit aktivasyonu, AOA) ICSI'de istenilen sonucu elde etmeleri sağlanabilir (112).

Genetik danışmanlık yönünden bakıldığında infertil erkeklerin YÜT kullanarak çocuk sahibi olmalarını sağlamak infertiliteyi kalıtsal bir durum haline getirmektedir. Bununla birlikte infertiliteye neden olan genetik değişikliğin ortaya çıkarılması ve kalıtım paterninin bilinmesi de gerekmektedir. İnfertiliteye neden olan mutasyon sporadik/de novo (DNM) olabileceği gibi özellikle akraba evlilikleri sonucu bir araya gelmiş resesif özellikte veya X'e bağlı ya da dominant karakterlerde olabilir. X'e bağlı mutasyonların (varyantların) babadan oğula geçmese bile dededen erkek toruna geçme gibi bir potansiyellerinin olduğu akılda tutulmalıdır.

İnfertil erkeklerde kanser, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığının artmış olması (113-115) da infertiliteye sadece sosyo-kültürel bir durum olarak bakılmaması gerektiği gerçeğini göstermelidir. Bunun aslında en güzel örneğini vas deferens kanallarının doğuştan bilateral yokluğu (CBAVD) fenotipini içerisinde bulunduran Kistik Fibröz hastalığında görebiliriz. İçerisinde obstruktif azospermi fenotipini barındıran hastalığa aslında morbiditesi yüksek komorbid bir hastalık olarak bakılması gerekmektedir ve *CFTR* gen mutasyonlarının unilateral vas deferans yokluğu veya CBAVD fenotipi olsun olmasın obstruktif azospermisi olan her erkekte taranması gereken bir durum olduğu gerçeği karşımıza çıkmaktadır (116).

AZF bölgesi delesyonlarının ve Klinefelter sendromlarının DNM'ler arasında en yüksek frekansa sahip oldukları göz önünde bulundurulmalı ve primer infertilitede genetik danışmanlık verilirken ve hastayı TESE'ye yönlendirirken hangi AZF bölgesinde delesyon olduğuna dikkat edilmelidir. Özellikle AZFa ve

AZFb bölgesindeki büyük delesyonların varlığında hastaya TESE sonucu sperm elde edilememe riskinden bahsedilmelidir. AZFc bölgesi delesyonları olan bireylerde TESE ile sperm elde edilme oranı %36-73.3'dir (117,118). Klinefelter sendromu olan bireylerde TESE ile sperm elde edilip canlı doğumda başarılı dölleme oranı (%50), AZFc bölgesi delesyonu olan bireylere göre daha yüksektir (118). Bu da TESE ile sperm elde edilme oranındaki yüksekliğin elde edilen canlı doğum oranı arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir (118). Erkek infertilitesinde genetik danışmanlık verilirken özellikle sperm sayısı ve kalitesini etkileyebilecek kolçisin gibi ilaçların kullanımı durumunda (119,120) infertilite tedavisi yapılırken kullanılan ilacın (kolçisin vb) doz ayarlaması yapılabilmesi için, genetik danışman ile ilgili ilacı preskribe eden doktorun iletişim haline olması gerektirebilir.

Son söz olarak yeni nesil dizileme tekniklerinin gelişmesi ile hem yeni genlerdeki dominant veya resesif karakterdeki kalıtsal mutasyonların hem de de novo mutasyonların ortaya çıkarılması sağlanacaktır. Bu sayede erkek infertilitesi hakkındaki bilgilerimiz artacak ve yardımcı üreme tekniklerinin de gelişmesiyle erkek infertilitesine bakışımız toplumsal bir sağlık sorunu olarak evrilecektir. Yeni nesillere bilerek aktarılmış olacak mutasyonlu genlerin de doğal seçilimi değiştirebilme potansiyelinin hem etik hem de biyolojik bir dilemma olarak değerlendirilmesi gerçeğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Neto FTL, Bach PV, Najari BB, Li PS, Goldstein M. Genetics of Male Infertility. *Curr Urol Rep.* 2016 Oct 9;17(10):70.
2. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol.* 2018 Jun 5;15(6):369–84.
3. World Health Organization, HRP. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Sixth edition. Geneva; 2021. 1–276 p.

4. Tüttelmann F, Ruckert C, Röpke A. Disorders of spermatogenesis. *Medizinische Genetik*. 2018 Feb 26;30(1):12–20.
5. Punab M, Poolamets O, Paju P, Vihljajev V, Pomm K, Ladva R, et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Human Reproduction*. 2016 Nov 17;
6. Kangasniemi M, Kaipia A, Toppari J, Perheentupa A, Huhtaniemi I, Parvinen M. Cellular regulation of follicle-stimulating hormone (FSH) binding in rat seminiferous tubules. *J Androl*. 1990;11(4):336–43.
7. McLachlan RI. Identification of Specific Sites of Hormonal Regulation in Spermatogenesis in Rats, Monkeys, and Man. *Recent Prog Horm Res*. 2002 Jan 1;57(1):149–79.
8. Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. The Follicle-Stimulating Hormone Receptor: Biochemistry, Molecular Biology, Physiology, and Pathophysiology*. *Endocr Rev*. 1997 Dec 1;18(6):739–73.
9. Shah W, Khan R, Shah B, Khan A, Dil S, Liu W, et al. The Molecular Mechanism of Sex Hormones on Sertoli Cell Development and Proliferation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 23;12.
10. Amann RP. The Cycle of the Seminiferous Epithelium in Humans: A Need to Revisit? *J Androl*. 2008 Apr 17;29(5):469–87.
11. O'Donnell L, Nicholls PK, O'Bryan MK, McLachlan RI, Stanton PG. Spermiation. *Spermatogenesis*. 2011 Jan;1(1):14–35.
12. Lehti MS, Sironen A. Formation and function of sperm tail structures in association with sperm motility defects†. *Biol Reprod*. 2017 Oct 1;97(4):522–36.
13. Ochsendorf FR. Sexually transmitted infections: impact on male fertility. *Andrologia*. 2008 Apr;40(2):72–5.
14. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion. *Human Reproduction*. 2001 May;16(5):972–8.
15. Olesen IA, Andersson AM, Aksglaede L, Skakkebaek NE, Rajpert-de Meyts E, Joergensen N, et al. Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1,213 men evaluated for infertility. *Fertil Steril*. 2017 Jan;107(1):74–82.e7.
16. Nsota Mbango JF, Coutton C, Arnoult C, Ray PF, Touré A. Genetic causes of male infertility: snapshot on morphological abnormalities of the sperm flagellum. *Basic Clin Androl*. 2019 Dec 4;29(1):2.
17. Tournaye H, Krausz C, Oates RD. Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Jul;5(7):544–53.
18. Rubbo B, Lucas JS. Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions. *European Respiratory Review*. 2017 Sep 30;26(145):170023.

19. Sironen A, Shoemark A, Patel M, Loebinger MR, Mitchison HM. Sperm defects in primary ciliary dyskinesia and related causes of male infertility. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020 Jun 28;77(11):2029–48.
20. Auton A, Abecasis GR, Altshuler DM, Durbin RM, Abecasis GR, Bentley DR, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015 Oct 1;526(7571):68–74.
21. Acuna-Hidalgo R, Veltman JA, Hoischen A. New insights into the generation and role of de novo mutations in health and disease. *Genome Biol*. 2016 Dec 28;17(1):241.
22. Veltman JA, Brunner HG. De novo mutations in human genetic disease. *Nat Rev Genet*. 2012 Aug 18;13(8):565–75.
23. Klinefelter Hf, Reifenstein EC, ALBRIGHT F. Syndrome Characterized by Gynecomastia, Aspermatogenesis without A-Leydigism, and Increased Excretion of Follicle-Stimulating Hormone1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1942 Nov;2(11):615–27.
24. Ferguson-Smith MA, Lennox B, Mack WS, Stewart JohnSS. Klinefelter's Syndrome. *The Lancet*. 1957 Jul;270(6987):167–9.
25. JACOBS PA, STRONG JA. A Case of Human Intersexuality Having a Possible XXY Sex-Determining Mechanism. *Nature*. 1959 Jan;183(4657):302–3.
26. Reijo R, Lee TY, Salo P, Alagappan R, Brown LG, Rosenberg M, 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.
27. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human y chromosome long arm. *Hum Genet*. 1976;34(2):119–24.
28. Vogt P. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet*. 1996 Jul 1;5(7):933–43.
29. Kuhnert B. Case Report: Natural transmission of an AZFc Y-chromosomal microdeletion from father to his sons. *Human Reproduction*. 2004 Feb 12;19(4):886–8.
30. Zhu XB, Liu YL, Zhang W, Ping P, Cao XR, Liu Y, et al. Vertical transmission of the Yq AZFc microdeletion from father to son over two or three generations in infertile Han Chinese families. *Asian J Androl*. 2010 Mar 14;12(2):240–6.
31. Li LL, Zhu YZ, Yu XW, Wang RX, Hu ZM, Liu RZ. Pedigrees of infertile Chinese men with Y chromosome microdeletions derived from natural transmission and de novo mutation. *Genetics and Molecular Research*. 2015;14(1):1932–41.
32. Sun C, Skaletsky H, Birren B, Devon K, Tang Z, Silber S, 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.

33. Krausz C, Degl'Innocenti S, Nuti F, Morelli A, Felici F, Sansone M, et al. Natural transmission of USP9Y gene mutations: a new perspective on the role of AZFa genes in male fertility. *Hum Mol Genet.* 2006 Sep 15;15(18):2673–81.
34. Luddi A, Margollicci M, Gambera L, Serafini F, Cioni M, de Leo V, et al. Spermatogenesis in a Man with Complete Deletion of *USP9Y*. *New England Journal of Medicine.* 2009 Feb 26;360(9):881–5.
35. Foresta C, Ferlin A, Garolla A, Moro E, Pistorello M, Barbaux S, et al. High frequency of well-defined Y-chromosome deletions in idiopathic Sertoli cell-only syndrome. *Human Reproduction.* 1998 Feb 1;13(2):302–7.
36. Blagosklonova O. AZFa deletions in Sertoli cell-only syndrome: a retrospective study. *Mol Hum Reprod.* 2000 Sep 1;6(9):795–9.
37. Kamp C. High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell-only syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2001 Oct 1;7(10):987–94.
38. Shi YC, Cui YX, Zhou YC, Wei L, Jiang HT, Xia XY, et al. A rare Y chromosome constitutional rearrangement: a partial AZFb deletion and duplication within chromosome Yp in an infertile man with severe oligoasthenoteratozoospermia. *Int J Androl.* 2011 Oct;34(5pt1):461–9.
39. Stouffs K. Expression pattern of the Y-linked PRY gene suggests a function in apoptosis but not in spermatogenesis. *Mol Hum Reprod.* 2004 Jan 1;10(1):15–21.
40. Abid S, Sagare-Patil V, Gokral J, Modi D. Cellular ontogeny of RBMY during human spermatogenesis and its role in sperm motility. *J Biosci.* 2013 Mar 13;38(1):85–92.
41. Mokánszki A, Ujfalusi A, Gombos É, Balogh I. Examination of Y-chromosomal microdeletions and partial microdeletions in idiopathic infertility in East Hungarian patients. *J Hum Reprod Sci.* 2018;11(4):329.
42. Kent-First M, Muallem A, Shultz J, Pryor J, Roberts K, Nolten W, et al. Defining regions of the Y-chromosome responsible for male infertility and identification of a fourth AZF region (AZFd) by Y-chromosome microdeletion detection. *Mol Reprod Dev.* 1999 May;53(1):27–41.
43. Mayeur A, Ahdad N, Hesters L, Brisset S, Romana S, Tosca L, et al. Chromosomal translocations and semen quality: A study on 144 male translocation carriers. *Reprod Biomed Online.* 2019 Jan;38(1):46–55.
44. Frydman N. Assisting reproduction of infertile men carrying a Robertsonian translocation. *Human Reproduction.* 2001 Nov 1;16(11):2274–7.
45. Ray PF, Toure A, Metzler-Guillemain C, Mitchell MJ, Arnoult C, Coutton C. Genetic abnormalities leading to qualitative defects of sperm morphology or function. *Clin Genet.* 2017 Feb;91(2):217–32.
46. Zhu F, Gong F, Lin G, Lu G. DPY19L2 gene mutations are a major cause of globozoospermia: identification of three novel point mutations. *Mol Hum Reprod.* 2013 Jun 1;19(6):395–404.

47. Brown TR, Lubahn DB, Wilson EM, Joseph DR, French FS, Migeon CJ. Deletion of the steroid-binding domain of the human androgen receptor gene in one family with complete androgen insensitivity syndrome: evidence for further genetic heterogeneity in this syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1988 Nov;85(21):8151-5.
48. Akin JW, Behzadian A, Tho SPT, McDonough PG. Evidence for a partial deletion in the androgen receptor gene in a phenotypic male with azoospermia. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Dec;165(6):1891-4.
49. McPhaul MJ, Marcelli M, Zoppi S, Wilson CM, Griffin JE, Wilson JD. Mutations in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene cluster in two regions of the gene. *Journal of Clinical Investigation*. 1992 Nov 1;90(5):2097-101.
50. Ferlin A, Vinanzi C, Garolla A, Selice R, Zuccarello D, Cazzadore C, et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Nov;65(5):606-10.
51. Khan MJ, Pollock N, Jiang H, Castro C, Nazli R, Ahmed J, et al. X-linked ADGRG2 mutation and obstructive azoospermia in a large Pakistani family. *Sci Rep*. 2018 Nov 2;8(1):16280.
52. Patat O, Pugin A, Siegfried A, Mitchell V, Chassaing N, Faguer S, et al. Truncating Mutations in the Adhesion G Protein-Coupled Receptor G2 Gene ADGRG2 Cause an X-Linked Congenital Bilateral Absence of Vas Deferens. *The American Journal of Human Genetics*. 2016 Aug;99(2):437-42.
53. Mantovani G, Ozisik G, Achermann JC, Romoli R, Borretta G, Persani L, et al. Hypogonadotropic Hypogonadism as a Presenting Feature of Late-Onset X-Linked Adrenal Hypoplasia Congenita. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jan;87(1):44-8.
54. Tabarin A, Achermann JC, Recan D, Bex V, Bertagna X, Christin-Maitre S, et al. A novel mutation in DAX1 causes delayed-onset adrenal insufficiency and incomplete hypogonadotropic hypogonadism. *Journal of Clinical Investigation*. 2000 Feb 1;105(3):321-8.
55. Yatsenko AN, Georgiadis AP, Röpke A, Berman AJ, Jaffe T, Olszewska M, et al. X-Linked *TEX11* Mutations, Meiotic Arrest, and Azoospermia in Infertile Men. *New England Journal of Medicine*. 2015 May 28;372(22):2097-107.
56. Yang F, Silber S, Leu NA, Oates RD, Marszalek JD, Skaletsky H, et al. *<scp>TEX</scp> 11* is mutated in infertile men with azoospermia and regulates genome-wide recombination rates in mouse. *EMBO Mol Med*. 2015 Sep;7(9):1198-210.
57. Kerem BS, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Genetic Analysis. *Science* (1979). 1989 Sep 8;245(4922):1073-80.

58. Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Cloning and Characterization of Complementary DNA. *Science* (1979). 1989 Sep 8;245(4922):1066–73.
59. Anguiano A, Oates RD, Amos JA, Dean M, Gerrard B, Stewart C, et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens. A primarily genital form of cystic fibrosis. *JAMA*. 1992 Apr 1;267(13):1794–7.
60. Culard JF, Desgeorges M, Costa P, Laussel M, Razakatara G, Navratil H, et al. Analysis of the whole CFTR coding regions and splice junctions in azoospermic men with congenital bilateral aplasia of epididymis or vas deferens. *Hum Genet*. 1994 Apr;93(4).
61. Dumur V, Gervais R, Rigot JM, Lafitte JJ, Manouvrier S, Biserte J, et al. Abnormal distribution of CF Δ F508 allele in azoospermic men with congenital aplasia of epididymis and vas deferens. *The Lancet*. 1990 Aug;336(8713):512.
62. Oates RD, Amos JA. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl*. 1994;15(1):1–8.
63. Patrizio P, Ord T, Silber SJ, Asch RH. Andrology: Cystic fibrosis mutations impair the fertilization rate of epididymal sperm from men with congenital absence of the vas deferens. *Human Reproduction*. 1993 Aug;8(8):1259–63.
64. Miyamoto T, Hasuike S, Yogev L, Maduro MR, Ishikawa M, Westphal H, et al. Azoospermia in patients heterozygous for a mutation in SYCP3. *The Lancet*. 2003 Nov;362(9397):1714–9.
65. Geisinger A, Benavente R. Mutations in Genes Coding for Synaptonemal Complex Proteins and Their Impact on Human Fertility. *Cytogenet Genome Res*. 2016;150(2):77–85.
66. Martínez J, Bonache S, Carvajal A, Bassas L, Larriba S. Mutations of SYCP3 are rare in infertile Spanish men with meiotic arrest. *Fertil Steril*. 2007 Oct;88(4):988–9.
67. Lima AC, Carvalho F, Gonçalves J, Fernandes S, Marques PI, Sousa M, et al. Rare double sex and mab-3-related transcription factor 1 regulatory variants in severe spermatogenic failure. *Andrology*. 2015 Sep;3(5):825–33.
68. Tewes AC, Ledig S, Tüttelmann F, Kliesch S, Wieacker P. DMRT1 mutations are rarely associated with male infertility. *Fertil Steril*. 2014 Sep;102(3):816–820.e3.
69. Mou L, Wang Y, Li H, Huang Y, Jiang T, Huang W, et al. A dominant-negative mutation of HSF2 associated with idiopathic azoospermia. *Hum Genet*. 2013 Feb 14;132(2):159–65.
70. Zhao H, Zhang H, Xi Q, Li L, Zhu H, Hu X, et al. Case report: A non-obstructive azoospermia patient with heat shock factor-2 mutation. *Medicine*. 2020 Jul 31;99(31):e21107.
71. Yatsenko AN, Roy A, Chen R, Ma L, Murthy LJ, Yan W, et al. Non-invasive genetic diagnosis of male infertility using spermatozoal RNA: KLHL10muta-

- tions in oligozoospermic patients impair homodimerization. *Hum Mol Genet.* 2006 Dec 1;15(23):3411–9.
72. Yan W, Ma L, Burns KH, Matzuk MM. Haploinsufficiency of kelch-like protein homolog 10 causes infertility in male mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2004 May 18;101(20):7793–8.
73. Krausz C. Male infertility: Pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;25(2):271–85.
74. Chillón M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, et al. Mutations in the Cystic Fibrosis Gene in Patients with Congenital Absence of the Vas Deferens. *New England Journal of Medicine.* 1995 Jun;332(22):1475–80.
75. Ramathal C, Angulo B, Sukhwani M, Cui J, Durruthy-Durruthy J, Fang F, et al. DDX3Y gene rescue of a Y chromosome AZFa deletion restores germ cell formation and transcriptional programs. *Sci Rep.* 2015 Oct 12;5(1):15041.
76. Yatsenko AN, Georgiadis AP, Röpke A, Berman AJ, Jaffe T, Olszewska M, et al. X-Linked *TEX11* Mutations, Meiotic Arrest, and Azoospermia in Infertile Men. *New England Journal of Medicine.* 2015 May 28;372(22):2097–107.
77. Dieterich K, Soto Rifo R, Faure AK, Hennebicq S, ben Amar B, Zahi M, et al. Homozygous mutation of *AURKC* yields large-headed polyploid spermatozoa and causes male infertility. *Nat Genet.* 2007 May 15;39(5):661–5.
78. Dieterich K, Zouari R, Harbuz R, Vialard F, Martinez D, Bellayou H, et al. The Aurora Kinase C c.144delC mutation causes meiosis I arrest in men and is frequent in the North African population. *Hum Mol Genet.* 2009 Jan 8;18(7):1301–9.
79. Koscinski I, Ellnati E, Fossard C, Redin C, Muller J, Velez de la Calle J, et al. *DPY19L2* Deletion as a Major Cause of Globozoospermia. *The American Journal of Human Genetics.* 2011 Mar;88(3):344–50.
80. Oud MS, Ramos L, O'Bryan MK, McLachlan RI, Okutman Ö, Viville S, et al. Validation and application of a novel integrated genetic screening method to a cohort of 1,112 men with idiopathic azoospermia or severe oligozoospermia. *Hum Mutat.* 2017 Nov 6;38(11):1592–605.
81. Oud MS, Okutman Ö, Hendricks LAJ, de Vries PF, Houston BJ, Vissers LELM, et al. Exome sequencing reveals novel causes as well as new candidate genes for human globozoospermia. *Human Reproduction.* 2020 Jan 1;35(1):240–52.
82. Ghédir H, Ibala-Romdhane S, Okutman O, Viot G, Saad A, Viville S. Identification of a new *DPY19L2* mutation and a better definition of *DPY19L2* deletion breakpoints leading to globozoospermia. *Mol Hum Reprod.* 2016 Jan;22(1):35–45.
83. Dam AHDM, Koscinski I, Kremer JAM, Moutou C, Jaeger AS, Oudakker AR, et al. Homozygous Mutation in *SPATA16* Is Associated with Male Infertili-

- ty in Human Globozoospermia. *The American Journal of Human Genetics*. 2007 Oct;81(4):813–20.
84. Ellnati E, Fossard C, Okutman O, Ghédir H, Ibala-Romdhane S, Ray PF, et al. A new mutation identified in SPATA16 in two globozoospermic patients. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Jun 16;33(6):815–20.
 85. Ben Khelifa M, Coutton C, Zouari R, Karaouzène T, Rendu J, Bidart M, et al. Mutations in DNAH1, which Encodes an Inner Arm Heavy Chain Dynein, Lead to Male Infertility from Multiple Morphological Abnormalities of the Sperm Flagella. *The American Journal of Human Genetics*. 2014 Jan;94(1):95–104.
 86. Tu C, Nie H, Meng L, Yuan S, He W, Luo A, et al. Identification of DNAH6 mutations in infertile men with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella. *Sci Rep*. 2019 Nov 1;9(1):15864.
 87. Tang S, Wang X, Li W, Yang X, Li Z, Liu W, et al. Biallelic Mutations in CFAP43 and CFAP44 Cause Male Infertility with Multiple Morphological Abnormalities of the Sperm Flagella. *The American Journal of Human Genetics*. 2017 Jun;100(6):854–64.
 88. Shen Y, Zhang F, Li F, Jiang X, Yang Y, Li X, et al. Loss-of-function mutations in QRICH2 cause male infertility with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella. *Nat Commun*. 2019 Jan 25;10(1):433.
 89. Oud MS, Houston BJ, Volozonoka L, Mastrosera FK, Holt GS, Alobaidi BKS, et al. Exome sequencing reveals variants in known and novel candidate genes for severe sperm motility disorders. *Human Reproduction*. 2021 Aug 18;36(9):2597–611.
 90. Touré A, Martinez G, Kherraf ZE, Cazin C, Beurois J, Arnoult C, et al. The genetic architecture of morphological abnormalities of the sperm tail. *Hum Genet*. 2021 Jan 16;140(1):21–42.
 91. Pleuger C, Lehti MS, Dunleavy JE, Fietz D, O'Bryan MK. Haploid male germ cells—the Grand Central Station of protein transport. *Hum Reprod Update*. 2020 Jun 18;26(4):474–500.
 92. Oud MS, Smits RM, Smith HE, Mastrosera FK, Holt GS, Houston BJ, et al. A de novo paradigm for male infertility. *Nat Commun*. 2022 Jan 10;13(1):154.
 93. Jónsson H, Sulem P, Kehr B, Kristmundsdottir S, Zink F, Hjartarson E, et al. Parental influence on human germline de novo mutations in 1,548 trios from Iceland. *Nature*. 2017 Sep 20;549(7673):519–22.
 94. Goldmann JM, Wong WSW, Pinelli M, Farrah T, Bodian D, Stittrich AB, et al. Parent-of-origin-specific signatures of de novo mutations. *Nat Genet*. 2016 Aug 20;48(8):935–9.
 95. Rahbari R, Wuster A, Lindsay SJ, Hardwick RJ, Alexandrov LB, al Turki S, et al. Timing, rates and spectra of human germline mutation. *Nat Genet*. 2016 Feb 14;48(2):126–33.

96. Francioli LC, Polak PP, Koren A, Menelaou A, Chun S, Renkens I, et al. Genome-wide patterns and properties of de novo mutations in humans. *Nat Genet.* 2015 Jul 18;47(7):822–6.
97. van der Bijl N, Röpkke A, Biswas U, Wöste M, Jessberger R, Kliesch S, et al. Mutations in the stromal antigen 3 (STAG3) gene cause male infertility due to meiotic arrest. *Human Reproduction.* 2019 Nov 4;
98. Schilit SLP, Menon S, Friedrich C, Kammin T, Wilch E, Hanscom C, et al. SYCP2 Translocation-Mediated Dysregulation and Frameshift Variants Cause Human Male Infertility. *The American Journal of Human Genetics.* 2020 Jan;106(1):41–57.
99. Wyrwoll MJ, Temel ŞG, Nagirnaja L, Oud MS, Lopes AM, van der Heijden GW, et al. Bi-allelic Mutations in M1AP Are a Frequent Cause of Meiotic Arrest and Severely Impaired Spermatogenesis Leading to Male Infertility. *The American Journal of Human Genetics.* 2020 Aug;107(2):342–51.
100. Adamson GD, de Mouzon J, Chambers GM, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. *Fertil Steril.* 2018 Nov;110(6):1067–80.
101. Esteves SC, Roque M, Bedoschi G, Haahr T, Humaidan P. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. *Nat Rev Urol.* 2018 Sep 2;15(9):535–62.
102. Belva F, Bonduelle M, Tournaye H. Endocrine and reproductive profile of boys and young adults conceived after ICSI. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019 Jun;31(3):163–9.
103. Qin J, Sheng X, Wang H, Liang D, Tan H, Xia J. Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a meta-analysis based on cohort studies. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Oct 16;292(4):777–98.
104. Hoorsan H, Mirmiran P, Chaichian S, Moradi Y, Hoorsan R, Jesmi F. Congenital Malformations in Infants of Mothers Undergoing Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-analysis Study. *Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2017 Nov 30;50(6):347–60.
105. Massaro PA, MacLellan DL, Anderson PA, Romao RLP. Does Intracytoplasmic Sperm Injection Pose an Increased Risk of Genitourinary Congenital Malformations in Offspring Compared to In Vitro Fertilization? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Urology.* 2015 May;193(5S):1837–42.
106. Catford SR, McLachlan RI, O'Bryan MK, Halliday JL. Long-term follow-up of intra-cytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with in vitro fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology.* 2017 Jul;5(4):610–21.

107. Donoso P, Tournaye H, Devroey P. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2007 Nov 1;13(6):539–49.
108. Schlegel PN, Su LM. Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Human Reproduction*. 1997 Aug 1;12(8):1688–92.
109. Caroppo E, Colpi EM, Gazzano G, Vaccalluzzo L, Scropo FI, D'Amato G, et al. Testicular histology may predict the successful sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia undergoing conventional TESE: a diagnostic accuracy study. *J Assist Reprod Genet*. 2017 Jan 21;34(1):149–54.
110. Dam AHDM, Feenstra I, Westphal JR, Ramos L, van Golde RJT, Kremer JAM. Globozoospermia revisited. *Hum Reprod Update*. 2007 Jan 1;13(1):63–75.
111. Chansel-Debordeaux L, Dandieu S, Bechoua S, Jimenez C. Reproductive outcome in globozoospermic men: update and prospects. *Andrology*. 2015 Nov;3(6):1022–34.
112. Kuentz P, vanden Meerschaut F, ElInati E, Nasr-Esfahani MH, Gurgan T, Iqbal N, et al. Assisted oocyte activation overcomes fertilization failure in globozoospermic patients regardless of the DPY19L2 status. *Human Reproduction*. 2013 Apr 1;28(4):1054–61.
113. Eisenberg ML, Li S, Cullen MR, Baker LC. Increased risk of incident chronic medical conditions in infertile men: analysis of United States claims data. *Fertil Steril*. 2016 Mar;105(3):629–36.
114. Hanson HA, Anderson RE, Aston KI, Carrell DT, Smith KR, Hotaling JM. Subfertility increases risk of testicular cancer: evidence from population-based semen samples. *Fertil Steril*. 2016 Feb;105(2):322-328.e1.
115. Eisenberg ML, Li S, Brooks JD, Cullen MR, Baker LC. Increased Risk of Cancer in Infertile Men: Analysis of U.S. Claims Data. *Journal of Urology*. 2015 May;193(5):1596–601.
116. Smits RM, Oud MS, Vissers LELM, Lugtenberg D, Braat DDM, Fleischer K, et al. Improved detection of CFTR variants by targeted next-generation sequencing in male infertility: a case series. *Reprod Biomed Online*. 2019 Dec;39(6):963–8.
117. Sabbaghian M, Mohseni Meybodi A, Rafee A, Saba S, Zamanian M, Sadighi Gilani MA. Sperm retrieval rate and reproductive outcome of infertile men with azoospermia factor c deletion. *Andrologia*. 2018 Sep;50(7): e13052.
118. Zhang HL, Zhao LM, Mao JM, Liu DF, Tang WH, Lin HC, et al. Sperm retrieval rates and clinical outcomes for patients with different causes of azoospermia who undergo microdissection testicular sperm extraction-intracytoplasmic sperm injection. *Asian J Androl*. 2021;23(1):59.

119. Kaya Aksoy G, Koyun M, Usta MF, Çomak E, Akman S. Semen analysis in adolescents with familial Mediterranean fever. *J Pediatr Urol.* 2019 Aug;15(4):342.e1-342.e7.
120. EHRENFELD M, LEVY M, MARGALIOETH EJ, ELIAKIM M. The Effects of Long-term Colchicine Therapy on Male Fertility in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Andrologia.* 2009 Apr 24;18(4):420–6.