

Y Kromozom Mikrodelesyon Klinik Önemi

Sevda YELEÇ¹

GİRİŞ

Çiftlerin yaklaşık %8-15'i kısırlıktan etkilenmektedir. Kısırlık bir erkek ve bir kadının 12 aylık korunmasız düzenli cinsel ilişkiden sonra çocuk sahibi olamama veya hamileliği doğuma taşıyamama durumu olarak tanımlanır. İnfertil çiftlerin yaklaşık %20'sinden primer olarak erkek faktörü sorumlu olmakla beraber geri kalan olguların %30-40'ına ise katkı sağlamaktadır (1,2,3).

İnsan spermatogenezi, birincil spermatositlere yol açmak için spermatogonia'nın mitotik bölünmesiyle başlayan ve daha sonra ikincil spermatositleri oluşturmak için ilk mayotik bölünmeye uğrayan karmaşık bir biyolojik süreçtir. İkinci bir mayoz döngüsünden sonra, bu sekonder spermatositler yuvarlak spermatidler adı verilen haploid hücreler üretirler. Bu haploid hücreler daha sonra uzun spermatidler oluşturur ve sonunda olgun spermatozoaya farklılaşır. Spermatogenik süre, çeşitli hormonların, lokal salgı faktörleri ve testise özgü genlerin uyumlu olarak çalışması ile gerçekleşir. Bu seviyelerin herhangi bir yerinde oluşan defekt erkek infertilitesine yol açan bozulmuş spermatogenez ile sonuçlanabilir.

Dünya Sağlık Örgütü 2010' a göre erkek kısırlığı seminograma göre aşağıda ki şekilde kategorize edilmiştir (4).

Azospermi: Ejekülatta sperm olmaması

Oligozoospermi: Ejekülatta $15-20 \times 10^6$ dan az spermatozoa olması

Şiddetli Oligozoospermi: Ejekülatta 5×10^6 dan az spermatozoa olması

Normozoospermi: Ejekülatta normal sperm değerlerinin olması

Astenoospermi: Spermilerin %50' sinden azında görülen düşük motilite değerleri

Teratoospermia: Spermilerin %30' dan azı normal morfolojiye sahiptir.

Aspermi: Ejekülata boşalmaması

ERKEK İNFERTİLİTESİNİN NEDENLERİ

Erkek kısırlığı, kriptorşidizm (testislerden birinin veya her ikisinin skrotumda olmaması), varikozel (skrotumda pampiniform venöz pleksusun anormal genişlemesi), endokrinolojik bozukluklar, seminal yolların tıkanması/yokluğu, enfeksi-

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, dr.sevda_yelec@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9756-0212

oynar. Bu genlerin önemi, bu genlerin çıkarılmasının belirgin patolojik testis fenotiplerine neden olduğu gözlemlerinden anlaşılmaktadır. AZF'nin ilk moleküler tanımından 20 yıl sonra, Yq delesyon taraması artık birçok ülkede erkek kısırlığının nedenini belirlemek için kısır erkekler için rutin bir test haline geldi. Ciddi şekilde bozulmuş spermatogenez ile net neden-sonuç ilişkisi ile bu test, artık sperm elde etme başarı oranlarının belirlenmesinde ve yardımcı üremenin başarısının tahmin edilmesinde bile yardımcı olmaktadır. Ayrıca, delesyonun erkek evlatlara %100 geçiş oranına sahip olduğundan, çiftin gelecek nesildeki erkeklerin de kısır olacağına farkında olması gerekir. Bu önemli uygulamaların ötesinde, dikkat gerektiren Yq delesyon işlemleriyle ilişkili klinik olarak ilgili bazı sorunlar vardır. Şu anda, Yq mikrodelesyonlarını barındıran erkeklerin uzun vadeli takip verileri yoktur ve AZF delesyon taşıyıcılarından doğan çocukların sağlık durumuna ilişkin verilere acilen ihtiyaç vardır. Birçok Y bağlantılı genin aynı zamanda çoklu dokularda ifade edildiği gerçeğiyle birleştiğinde; Yq delesyonlarına bağlı olarak gen ifadesindeki genomik istikrarsızlık ve bozuklukların genel fizyolojik fonksiyonları nasıl etkilediği araştırılmamıştır, bu tür etkilerin uzun vadeli etkileri belirsizdir. Yq delesyonları olan erkeklerde fertilitenin ötesinde bir bakış açısıyla ayrıntılı analizler yapılması zorunludur. Ayrıntılı genetik bilgilerle birleşen dikkatli klinik gözlemlerin, bu cevaplanmamış temel sorulara ilişkin önemli bilgiler sağlayacağı ve androjenetik alanına farklı bir bakış açısı kazandıracığı beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. American Society for Reproductive Medicine. Infertility. Available online: <https://www.asrm.org/topics/topics-index/infertility/>
2. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002;77:873-82.
3. Thirumavalavan N, Gabrielsen JS, Lamb DJ. Where are we going with gene screening for male infertility? *Fertil Steril* 2019;111:842-50.
4. WHO. Laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
5. Hotaling J, Carrell DT. Clinical genetic testing for male factor infertility: current applications and future directions. *Andrology*. 2014;2:339-50.
6. Colaco S, Lakdawala A, Modi D. Role of Y chromosome microdeletions in the clinical evaluation of infertile males. *MGM J Med Sci*. 2017;4:79-88
7. Colaco S, Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018;16:14.
8. Helena Mangs A, Morris B. The human pseudoautosomal region (PAR): origin, function and future. *Curr Genomics* 2007;8:129-36.
9. Ross MT, Grafham DV, Coffey AJ, Scherer S, McLay K, et al. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature*. 2005;434:325-37
10. Ellison JW, Wardak Z, Young MF, GehronRobey P, Laig-Webster M, Chiong W. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of turner syndrome. *Hum Mol Genet*. 1997;6:1341-7.
11. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, Muroya K, Binder G, Kirsch S, Winkelmann M, Nordsiek G, Heinrich U, Breuning MH, Ranke MB, Rosenthal A, Ogata T, Rappold GA. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and turner syndrome. *Nat Genet*. 1997;16:54-63.
12. Lencz T, Morgan TV, Athanasiou M, Dain B, Reed CR, et al. Converging evidence for a pseudoautosomal cytokine receptor gene locus in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2007;12:572-80.
13. Flaquer A, Jamra RA, Etterer K, Di'az GO, Rivas F, et al. A new susceptibility locus for bipolar affective disorder in PAR1 on Xp22.3/Yp11.3. *Am J Med Genet*. 2010;153B:1110-4.
14. Charchar FJ, Svartman M, El-Mogharbel N, Ventura M, Kirby P, Matarazzo MR, Ciccodicola A, Rocchi M, D'Esposito M, Graves JA. Complex events in the evolution of the human pseudoautosomal region 2 (PAR2). *Genome Res*. 2003;13:281-6.
15. Mangs Helena A, Morris BJ. The human pseudoautosomal region (PAR): origin, function and future. *Curr Genomics*. 2007;8:129-36.
16. Cotter PD, Norton ME. Y chromosome heterochromatin variation detected at prenatal diagnosis. *Prenat Diagn*. 2005;25:1062-3.
17. Meyfour A, Pooyan P, Pahlavan S, Rezaei-Tavirani M, Gourabi H, Baharvand H, Salekdeh GH. Chromosome-centric human proteome project allies with developmental biology: a case study of the role of Y chromosome genes in organ development. *J Prot Res*. 2017;
18. Rengaraj D, Kwon WS, Pang MG. Bioinformatics annotation of human Y chromosome-encoded protein pathways and interactions. *J Prot Res*. 2015; 14:3503-18.
19. Koopman P, Sinclair A, Lovell-Badge R. Of sex and termination: marking 25 years of Randy, the sex-reversed mouse. *Development*. 2016;143:1633-7.

20. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, Foster JW, Frischau AM, Lovell-Badge R, Goodfellow PN. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature*. 1990;346:240-4.
21. She ZY, Yang WX. Sry and SoxE genes: how they participate in mammalian sex determination and gonadal development? *Semin Cell Dev Biol*. 2017;63:13-22.
22. Quinn A, Koopman P. The molecular genetics of sex determination and sexreversal in mammals. *Semin Reprod Med*. 2012;30:351-63.
23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103:e18-25.
24. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tuttelmann F, European Academy of Andrology, European Molecular Genetics Quality Network. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology*. 2014;2:5-19.
25. Sen S, Pasi AR, Dada R, Shamsi MB, Modi D. Y chromosome microdeletions in infertile men: prevalence, phenotypes and screening markers for the Indian population. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30:413-22.
26. Simoni M, Bakker E, Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J Androl*. 2004;27:240-9.
27. Chang PL, Sauer MV, Brown S. Y chromosome microdeletion in a father and his four infertile sons. *Hum Reprod*. 1999;14:2689-94.
28. Gatta V, Stuppia L, Calabrese G, Morizio E, Guanciali-Franchi P, Palka G. A new case of Yq microdeletion transmitted from a normal father to two infertile sons. *J Med Genet*. 2002;39:e27.
29. Yousefi-Razin E, Nasiri MJ, Omrani MD. Frequency of Y chromosome microdeletions among Iranian infertile men with azoospermia and severe oligozoospermia: a meta-analysis. *J Reprod Infertil*. 2016;17:208-12.
30. Bansal SK, Jaiswal D, Gupta N, Singh K, Dada R, Sankhwar SN, Gupta G, Rajender S. Gr/gr deletions on Y-chromosome correlate with male infertility: an original study, meta-analyses, and trial sequential analyses. *Sci Rep*. 2016; 6:19798.
31. Vogt PH. Human Y chromosome function in male germ cell development. *Adv Dev Biol* 1992. 1996;4:191-257.
32. Kamp C, Huellen K, Fernandes S, Sousa M, Schlegel PN, Mielnik A, Kleiman S, Yavetz H, Krause W, Küpker W, Johannisson R. High deletion frequency of the complete AZFa sequence in men with Sertoli-cell-only syndrome. *Mol Hum Reprod*. 2001;7:987-94.
33. 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;15:1431-4.
34. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod*. 2003;18:1660-5.
35. Abid S, Maitra A, Meherji P, Patel Z, Kadam S, Shah J, Shah R, Kulkarni V, Baburao V, Gokral J. Clinical and laboratory evaluation of idiopathic male infertility in a secondary referral center in India. *J Clin Lab Anal*. 2008;22:29-38.
36. Kleiman SE, Almog R, Yogev L, Hauser R, Lehavi O, et al. Screening for partial AZFa microdeletions in the Y chromosome of infertile men: is it of clinical relevance? *Fertil Steril*. 2012;98:43-7.
37. Gueler B, Sonne SB, Zimmer J, Hilscher B, Hilscher W, Græm N, Rajpert-De Meyts E, Vogt PH. AZFa protein DDX3Y is differentially expressed in human male germ cells during development and in testicular tumours: new evidence for phenotypic plasticity of germ cells. *Hum Reprod*. 2012;27: 1547-55.
38. Wei W, Fitzgerald T, Ayub Q, Massaia A, Smith BB, Dominiczak AA, Morris AA, Porteous DD, Hurles ME, Tyler-Smith C, Xue Y. Copy number variation in the human Y chromosome in the UK population. *Hum Genet*. 2015;134: 789-800.
39. Navarro-Costa P, Gonçalves J, Plancha CE. The AZFc region of the Y chromosome: at the crossroads between genetic diversity and male infertility. *Hum Reprod Update*. 2010;18:525-42.
40. Soares AR, Costa P, Silva J, Sousa M, Barros A, Fernandes S. AZFb microdeletions and oligozoospermia— which mechanisms? *Fertil Steril*. 2012;97:858-63.
41. Costa P, Gonçalves R, Ferrás C, Fernandes S, Fernandes AT, Sousa M, Barros A. Identification of new breakpoints in AZFb and AZFc. *Mol Hum Reprod*. 2008;14:251-8.
42. Kleiman SE, Yogev L, Lehavi O, Hauser R, Botchan A, Paz G, Yavetz H, Gamzu R. The likelihood of finding mature sperm cells in men with AZFb or AZFb-c deletions: six new cases and a review of the literature (1994-2010). *Fertil Steril*. 2011;95:2005-12.
43. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C, EAU Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on male infertility: the 2012 update. *Eur Urol*. 2012;62:324-32.
44. Sadeghi-Nejad H, Farrokhi F. Genetics of azoospermia: current knowledge, clinical implications, and future directions. Part II: Y chromosome microdeletions. *Urol J*. 2007;4:192-206.
45. Liu XY, Wang RX, Fu Y, Luo LL, Guo W, Liu RZ. Outcomes of intracytoplasmic sperm injection in oligozoospermic men with Y chromosome AZFb or AZFc microdeletions. *Andrologia*. 2017;49:e12602.
46. Zhang YS, Li LL, Xue LT, Zhang H, Zhu YY, Liu RZ. Complete AZFb deletion of Y chromosome in an infertile male with severe oligoasthenozoospermia: case report and literature review. *Urology*. 2016;1:26-33.
47. Shi YC, Cui YX, Zhou YC, Wei L, Jiang HT, Xia XY, Lu HY, Wang HY, Shang XJ, Zhu WM, Li XJ, Huang YF. A rare Y chromosome constitutional rearrangement: a partial AZFb deletion and duplication within chromosome Yp in an infertile man with severe oligoastheno-

- teratozoospermia. *Int J Androl.* 2011;34:461–9.
48. Stouffs K, Vloeberghs V, Gheldof A, Tournaye H, Seneca S. Are AZFb deletions always incompatible with sperm production? *Andrology.* 2017;5:691–4.
 49. Choi JM, Chung P, Veeck L, Mielnik A, Palermo GD, Schlegel PN. AZFmicrodeletions of the Y chromosome and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2004;81:337–41.
 50. Rozen SG, Marszalek JD, Irenze K, Skaletsky H, Brown LG, Oates RD, Silber SJ, Ardlie K, Page DC. AZFc deletions and spermatogenic failure: a population-based survey of 20,000 Y chromosomes. *Am J Hum Genet.* 2012;91:890–6.
 51. Simoni M, Tuttelman F, Gromoll J, Nieschalg E. Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome: the extended Munster experience. *Reprod BioMed Online.* 2008;16:289–303.
 52. Saut N, Terriou P, Navarro A, Lévy N, Mitchell MJ. The human Y chromosome genes BPY2, CDY1 and DAZ are not essential for sustained fertility. *Mol Hum Reprod.* 2000;6:789–93.
 53. Simoni M, Gromoll J, Dworniczak B, Rolf C, Abshagen K, Kamischke A, et al. Screening for deletions of the Y chromosome involving the DAZ (deleted in Azoospermia) gene in azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertil Steril.* 1997;67:542–7.
 54. Krausz C, Forti G. Sperm cryopreservation in male infertility due to genetic disorders. *Cell Tissue Bank.* 2006;7:105–12.
 55. Fu L, Xiong DK, Ding XP, Li C, Zhang LY, et al. Genetic screening for chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in Chinese infertile men. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29:521–7.
 56. Mateu E, Rodrigo L, Martínez MC, Peinado V, Milán M, Gil-Salom M, Martínez-Jabaloyas JM, Remohí J, Pellicer A, Rubio C. Aneuploidies in embryos and spermatozoa from patients with Y chromosomemicrodeletions. *Fertil Steril.* 2010;94:2874–7.
 57. Sen S, Ambulkar P, Hinduja I, Zaveri K, Gokral J, Pal A, Modi D. Susceptibility of gr/gr rearrangements to azoospermia or oligozoospermia is dependent on DAZ and CDY1 gene copy deletions. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32:1333–41.
 58. Sen S, Agarwal R, Ambulkar P, Hinduja I, Zaveri K, Gokral J, Pal A, Modi D. Deletion of GOLGA2P3Y but not GOLGA2P2Y is a risk factor for oligozoospermia. *Reprod BioMed Online.* 2016;32:218–24.
 59. Zhang F, Lu C, Li Z, Xie P, Xia Y, Zhu X, Wu B, Cai X, Wang X, Qian J, Wang X. Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility. *J Med Genet.* 2007;44:437–44.
 60. Modi D, Bhartiya D. Y chromosome mosaicism and occurrence of gonadoblastoma in cases of turner syndrome and amenorrhoea. *Reprod BioMed Online.* 2007;15:547–53.
 61. Jorgensen A, Johansen ML, Juul A, Skakkebaek NE, Main KM, Rajpert-De Meyts E. Pathogenesis of germ cell neoplasia in testicular dysgenesis and disorders of sex development. *Semin Cell Dev Biol.* 2015;45:124–37.
 62. Kido T, Lau YF. Roles of the Y chromosome genes in human cancers. *Asian J Androl.* 2015;17:373–80.
 63. Nathanson KL, Kanetsky PA, Hawes R, Vaughn DJ, Letrero R, Tucker K, Friedlander M, Phillips KA, Hogg D, Jewett MA, Lohynska R. The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am J Hum Genet.* 2005;77:1034–43.