



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**2007-2020 TARİHLERİ ARASINDA İNFERTİLİTE TARAMASI
YAPILAN ERKEK HASTALARIN KROMOZOM ANALİZ
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**İbrahim YALINKILIÇ
DOKTORA TEZİ**

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mahmut BALKAN**

DİYARBAKIR 2021



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**2007-2020 TARİHLERİ ARASINDA İNFERTİLİTE TARAMASI
YAPILAN ERKEK HASTALARIN KROMOZOM ANALİZ
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**İbrahim YALINKILIÇ
DOKTORA TEZİ**

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mahmut BALKAN**

DİYARBAKIR 2021



ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi İbrahim YALINKILIÇ'ın hazırladığı “2007-2020 Tarihleri Arasında İnfertilite Taraması Yapılan Erkek Hastaların Kromozom Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi” başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

Danışman Prof. Dr. Mahmut BALKAN

Jüri Üyeleri

İmza

Jüri Başkanı Prof. Dr. Mahmut BALKAN

Üye

Üye

Üye

Üye

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../20..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Mahmut BALKAN

Dicle Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

15/12/2021

İbrahim YALINKILIÇ

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca çalışmalarım için çok fazla gayret sarfeden, derin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, yakın ilgi ve her türlü yardımı esirgemeyen tez danışmanım ve bölüm başkanım Prof. Dr. Mahmut BALKAN başta olmak üzere bilimsel anlamda desteklerini devamlı gösteren Doç. Dr. Selahattin TEKEŞ ve Öğr. Üyesi Dr. Diclehan ORAL'a teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşim Ayşe YALINKILIÇ ve biricik kızım Beyza Nur YALINKILIÇ'a çok teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
ONAY.....	
BEYAN.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	III
KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
1. ÖZET.....	1
1.1. TÜRKÇE ÖZET.....	1
1.2. ABSTRACT.....	3
2. GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
3. GENEL BİLGİLER.....	7
3.1. Anamnez.....	9
3.2. Erkek Üreme Sisteminin Anatomik Yapısı.....	11
3.2.1. Skrotum.....	11
3.2.2. Testis.....	11
3.2.3. Epididim.....	12
3.2.4. Duktus deferens.....	12
3.2.5. Vesikula seminalis.....	12
3.2.6. Prostat.....	13
3.3. Embriyoloji ve Seksüel Farklılaşma.....	13
3.4. Laboratuvar Ölçümleri.....	14
3.4.1. Semen analizi.....	14
3.4.2. Hormonal değerlendirme.....	16
3.5. Radyolojik Değerlendirme.....	18
3.5.1. Transrektal ultrasonografi.....	19
3.5.2. Skrotal ultrasonografi.....	19
3.5.3. Abdominal ultrasonografi.....	20
3.5.4. Vazografi.....	20

3.6.	Y Kromozomunun Evrimi ve Yapısı.....	20
3.7.	Y Kromozomu ve <i>AZF</i>	24
3.8.	<i>DYZ1</i> ve <i>DYZ2</i> : Y Kromozomuna Özgü Tekrarlar.....	27
3.9.	Erkek İnfertilitesi ve Y Kromozomu Üzerindeki Genler.....	28
3.10.	Erkek Üreme Sistemi ile İlgili Genetik Bozukluklar.....	29
3.10.1.	Kromozomal bozukluklar.....	29
3.10.1.1.	Seks kromozomu bozuklukları.....	30
3.10.1.2.	Otozomal kromozom bozuklukları.....	31
3.10.2.	Gen bozuklukları.....	32
3.10.2.1.	X kromozomu üzerindeki bozukluklar.....	32
3.10.2.2.	Y kromozomu üzerindeki bozukluklar.....	33
3.10.3.	Sperm işlevlerini direkt etkileyen ve tek gen defekti ile oluşan sendromlar.....	35
3.10.3.1.	Konjenital bilateral vas deferens yokluğu.....	35
3.10.3.2.	Primer siliyer diskinezi.....	35
3.10.3.3.	Noonan sendromu ve myotonik distrofi.....	36
3.10.3.4.	Genetik endokrinopatiler.....	36
3.10.3.5.	Orak hücreli anemi.....	37
3.11.	Genetik Danışmanlık.....	37
4.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	39
4.1.	Çalışma Alanı.....	39
4.2.	Toplanan Materyaller.....	39
4.3.	Kullanılan Kimyasallar.....	39
4.4.	Kullanılan Solüsyonlar.....	40
4.5.	Kullanılan Cihazlar ve Gereçler.....	40
4.6.	Kültür Vasatı.....	41
4.7.	Periferik Venöz Kandan Kromozomların Ayırıştırılması.....	41
4.8.	Preparatların Boyanması.....	42
4.9.	Preparatların Değerlendirilmesi.....	42
4.10.	PCR Analizi.....	42
4.10.1.	Multipleks PCR çalışma döngüleri.....	42

4.11.	Agaroz Jel Elektroforezi.....	44
5.	BULGULAR.....	46
5.1.	Moleküler ve Sitogenetik Bulgular.....	46
5.2.	<i>AZFb</i> , <i>AZFc</i> ve <i>AZFd</i> Bölgelerine Özgül sY142, sY164, sY277 (DAZ3), sY153 Primerleri Multipleks PCR Bulguları.....	49
5.3.	<i>AZFa</i> , <i>AZFb</i> , <i>AZFc</i> ve <i>AZFd</i> Bölgelerine Özgül sY82, RBM1, sY254, sY152 Primerleri Multipleks PCR Bulguları.....	49
5.4.	<i>AZFa</i> , <i>AZFb</i> ve <i>AZFd</i> Bölgelerine Özgül sY81, sY127, sY145 Primerleri Multipleks PCR Tekniği ile Amplifiye Edilmiş Bulgular.....	50
5.5.	<i>AZFa</i> ve <i>AZFc</i> Bölgelerine Özgül sY84, BPY2, sY255 Primerleri Multipleks PCR Tekniği ile Amplifiye Edilmiş Bulgular.....	50
5.6.	<i>AZFc</i> Bölgesine Özgül CDY Primeri Multipleks PCR Tekniği ile Amplifiye Edilmiş Bulgular.....	50
6.	TARTIŞMA.....	51
6.1.	Erkek İnfertilitesindeki Kromozomal Anomali Sıklığı.....	51
6.2.	İnfertil Erkeklerdeki Y Kromozomu Mikrodelesyonu Oranları.....	53
7.	SONUÇ.....	58
8.	KAYNAKLAR.....	59
9.	ÖZGEÇMİŞ.....	73
10.	ETİK KURUL ONAYI.....	74
11.	ORİJİNALLİK RAPORU.....	75

KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ

EAU	: Avrupa Üroloji Derneği
LH	: Lüteinizan Hormon
TDF	: Testis Determining Factor
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GnRH	: Gonadotropin Salgılayan Hormon
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
SHBG	: Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
TRUS	: Transrektal Ultrasonografi
CBAVD	: Vas Deferensin Doğuştan Bilateral Yokluğu
PAR1	: Major Psödootozomal Bölge
PAR2	: Minör Psödootozomal Bölge
NR1	: Rekombinasyona Uğramayan Bölge
MSY	: Erkek Spesifik Bölgesi
PABY	: Psödootozomal Sınır Bölgesi
SR1	: Seks Belirleyici Gen
AZF	: Azospermi Faktörü
STS	: Sekans Hedef Alan
TESE	: Testiküler Sperm Ekstraksiyonu
KS	: Klinefelter Sendromu
NOA	: Obstrüktif Olmayan Azospermi
hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
AR	: Androjen Reseptörü
CF	: Kistik Fibrozis
CFTR	: Kistik Fibrozis Transmembran Konduktans Regülatör
NS	: Noonan Sendromu
IHH	: İdiopatik Hipogonadotropik Hipogonadizm
IVF	: İn-vitro Fertilizasyon
FISH	: Floresans in-situ Hibridizasyon
ICSI	: Intra-Cytoplasmic Sperm Injection

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1.	Skrotum anatomisi (29).....	11
Şekil 3.2.	Testis anatomisi.....	12
Şekil 3.3.	Spermatogenezin kantitatif bozuklukları ve genetik faktörlerin sıklığı (39).....	16
Şekil 3.4.	Geri besleme inhibisyonunu düzenleyen son ürünlerle hipotalamus-hipofiz-testis eksenini (49).....	17
Şekil 3.5.	İnsan seks kromozomlarının evrimi (79).....	22
Şekil 3.6.	Y kromozomunun rekombinasyona katılmayan bölge (<i>NR</i> <i>Y</i>) genleri (79).....	24
Şekil 3.7.	Y kromozomunun yapısı (69).....	25
Şekil 3.8.	Y kromozomunun haritası (98).....	26
Şekil 3.9.	İnfertil erkeklerde karyotip analizi ile saptanabilen cinsiyet kromozomu anomalileri (39).....	32
Şekil 3.10.	Y kromozomu ve azospermi faktör (<i>AZF</i>) bölgesi (39).....	33
Şekil 5.1.	Klinefelter sendromunun karyotipi.....	47
Şekil 5.2.	PCR tekniği ile elde edilen elektroforez görüntüsü.....	50

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1.	Erkek infertilitesinin nedenleri, ilişkili faktörler ve 10.469 hastada dağılım yüzdesi.....	8
Tablo 3.2.	Semenin karakteristik özellikleri için alt referans seviyeleri.....	15
Tablo 3.3.	Erkek infertilitesine neden olabilen endokrin ile ilgili bozukluklar.....	17
Tablo 3.4.	Serum FSH, LH ve testosteronunun çeşitli klinik durumlardaki seviyeleri.....	18
Tablo 3.5.	Erkek infertilitesinin genetik nedenleri.....	29
Tablo 3.6.	<i>AZF</i> geni mikrodelsyonlarının sıklığı ve yol açtıkları patolojiler.....	34
Tablo 4.1.	Multipleks PCR III karışımı.....	43
Tablo 4.2.	Multipleks PCR IV karışımı.....	43
Tablo 4.3.	Multipleks PCR V karışımı.....	44
Tablo 4.4.	Kullanılan PCR primerlerine ait diziler.....	45
Tablo 5.1.	Anormal karyotip saptanan 49 sayısal anomalili infertil bireylerdeki kromozom düzensizlikleri.....	46
Tablo 5.2.	Yapısal kromozomal anomali saptanan 31 olgunun karyotip dağılımı.....	47
Tablo 5.3.	Sperm miktarına göre hastalarda saptanan Y kromozomu delesyonu ve sayısal kromozomal anomalilerinin oranları	48
Tablo 5.4.	Hastaların infertilite süreleri ve ortalama yaş değerleri.....	48
Tablo 5.5.	Akraba evliliği ile anormal karyotip arasında ilişkinin değerlendirilmesi.....	49
Tablo 5.6.	Hastaların infertilite etiyolojileri.....	49
Tablo 6.1.	İnfertil erkek olgularda gözlenen kromozom anomali türlerinin literatür özeti.....	53
Tablo 6.2.	Literatürdeki Y kromozomu mikrodelsyon yüzdeleri.....	56

1. ÖZET

2007-2020 Tarihleri Arasında İnfertilite Taraması Yapılan Erkek Hastaların Kromozom Analiz Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Öğrencinin Adı ve Soyadı: İbrahim YALINKILIÇ

Danışmanı: Prof. Dr. Mahmut BALKAN

Anabilim Dalı: Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

1.1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Tıbbi Biyoloji bölümüne erkek infertilitesi tanısıyla yönlendirilen hastalarda, sitogenetik ve moleküler incelemeler yapılarak elde edilen karyotip ve moleküler verilerin analiz sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2007 ile Aralık 2019 yılları arasında erkek infertilitesi tanısı ile gelen hastaların karyotip analizi ve Y kromozomu mikrodelesyonu analizi yapıldı. Bu hastaların üzerinde yapılan genetik analizler sonucunda Y kromozomu mikrodelesyonu, Klinefelter sendromu ve farklı kromozomal anomaliler araştırıldı. Ayrıca hastaların yaş ve infertilite süreleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışma kapsamında 309 hasta değerlendirildi. Bu hastaların 235'inde azospermi, 21'inde oligospermi, 13'ünde oligoastenospermi tespit edildi. Hastaların 89'unda birinci derece akraba evliliği hikâyesi olduğu saptandı. Olguların 46'sında 47,XXY (KS), iki olguda 46,XX (erkek sendromu), bir olguda ise 45,X (aspermi) genotipleri tespit edildi. Ayrıca, 31 farklı kromozomal bozukluk belirlendi. Akraba evliliği ile anormal karyotip arasında Ki-kare testi ile anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.845$). Seks kromozomu anomalisi olan bireylerin tamamı azospermik iken, farklı karyotip anomalilerinde oligospermik ve oligoastenospermik olgular görüldü. 16 olguda Y mikrodelesyonu mevcut iken bu olguların 15'inde azospermi, bir olguda ise oligoastenospermi saptandı.

Sonuç: Olgu sayısı yüksek tutulan çalışmamızın Türkiye'deki infertil bireylerin kromozomal ve mikrodelesyon anomalilerinin ortaya çıkarılmasında faydalı olacağı kanaatindeyiz. Ayrıca erkek infertilitesi için kullanışlı bir kaynak olabileceğini düşünmekteyiz. Elde edilen düşük oranlar; genetik analiz yapılan hasta

popölasyonuna, taramada kullanılan gen bölgelerine ve farklı bölgelerde farklı demografik özellikler olmasına bağılı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Azospermi, genetik analiz, infertilite, karyotip, Klinefelter sendromu, Y kromozomu mikrolelesyonu.



Evaluation of Chromosome Analysis Results of Male Patients Who Had Infertility Screening Between 2007-2020

Students's Surname and Name: YALINKILIÇ, İbrahim

Supervisor of Dissertation: Prof. Dr. Mahmut BALKAN

Department: Medical Biology

1.2. ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to evaluate the analysis results of karyotype and molecular data obtained by cytogenetic and molecular analyzes in patients who applied to the Department of Medical Biology with the diagnosis of male infertility.

Materials and Methods: Karyotype analysis and Y chromosome microdeletion analysis were performed in patients who applied with the diagnosis of male infertility between January 2007 and December 2019. Among these patients, Klinefelter syndrome (KS), Y chromosome microdeletion and other chromosomal anomalies were investigated as a result of genetic analysis. In addition, the age and duration of infertility of the patients were recorded.

Results: Within the scope of the study, 309 patients were evaluated. Azoospermia was detected in 235 of these patients, oligospermia in 21, and oligoasthenospermia in 13 patients. It was determined that 89 of the patients had a history of first degree consanguineous marriage. 47,XXY genotype (KS) was detected in 46 of the cases, 46,XX (male syndrome) in two cases, 45,X (aspermia) in one case. In addition, 31 different chromosomal disorders were detected. There was no significant difference between consanguineous marriage and abnormal karyotype in Chi-square test ($p=0.845$). While all individuals with sex chromosome anomaly were azoospermic, oligospermic and oligoasthenospermic cases were seen in different karyotype anomalies. Y microdeletion was detected in 16 cases, and 15 of these cases had azoospermia and one case had oligoasthenospermia.

Conclusion: We believe that our study, which has a high number of cases, will be beneficial in revealing the chromosomal and microdeletion anomalies of infertile individuals in Turkey. We also think that it can be a useful resource for male infertility. The low rate may be due to the population of patients undergoing genetic analysis, the difference in gene regions used in screening, and different demographics in different regions.

Keywords: Azoospermia, genetic analysis, infertility, karyotype, Klinefelter syndrome, Y chromosome microdeletion.



2. GİRİŞ ve AMAÇ

İnfertilite, belli periyotlarda korunmasız olarak yapılan cinsel ilişkiye karşın 1 (bir) yılın sonunda gebelik oluşmamasıdır (1). İnfertilite, bireyleri ve evli çiftleri sosyal, psikolojik ve ekonomik olarak ilgilendiren bir halk sağlığı problemidir. Evli çiftler arasında infertilite yaklaşık %15 oranında karşımıza çıkar. İnfertilite sorunu olmayan çiftler üzerinde yapılan araştırmalarda ilk 6 aylık dönemde korunmasız cinsel ilişkilerin %60-75'inde, ilk 1 yıllık dönemde ise %90'ında gebeliğin oluşabildiği görülmüştür (2). Bundan dolayı gebelik oluşmama sebebini değerlendirebilmek ve infertilite tanısını koyabilmek için 1 (bir) yıl süresince korunmasız cinsel ilişki periyodunun beklenmesi gerektiği otoriteler tarafından kabul edilmiştir.

Ejakülatta spermin olmaması azospermi olarak tanımlanır. Azospermi infertil erkek bireylerin %10-15'inde, tüm erkek bireylerin ise %1'inde görülür (3). Testislerdeki gelişimini tamamlamış sperm sayısının çok az olması veya üretimin olmaması sonucu ejakülat içerisinde sperm yokluğu Non-obstrüktif azospermi (NOA) olarak tanımlanmaktadır. Non-obstrüktif azosperminin genetik faktörlerden kaynaklanma olasılığı oldukça fazladır. İnfertilite sorunu nedeniyle doktora giden ve azospermili erkekler haricinde oligospermili (semende sperm sayısı $<5 \times 10^6/\text{mL}$) olgularda da karyotip analizi yapılması gereklidir. Yapılan çalışmalarda kromozomal anomaliler normal popülasyonda %0,5 oranında görülürken infertil erkek bireylerdeki oran %5,8'e kadar çıkmaktadır (4). İnfertil erkek bireylerdeki genetik incelemeler; Y kromozom mikrolelesyonu, seks kromozomu anomalileri (Klinefelter sendromu –KS, 46,XX erkek sendromu, gonadlarda disgenezi, 46,XYY sendromu, Y kromozomu yapısal anomalileri, seks kromozomları arasındaki resiprokal translokasyonlar), otozomal kromozom anomalileri (resiprokal translokasyon, robertsonian translokasyon, kromozomal segmental inversiyon, kromozomlardaki diğer otozomal anomaliler) ve üreme hücrelerinde olan genetik anomaliler için yapılan genetik testleri içermektedir. Erkek infertil olgular arasında en çok Klinefelter sendromu ve Y kromozomunda mikrolelesyon görülmektedir.

Bu çalışmamızda infertilite sebebiyle gelen hastalar için yapılan genetik analiz sonuçlarının değerlendirilmesini amaçladık. Çalışmadaki ana amacımız, Tıbbi Biyoloji bölümüne erkek infertilitesi tanısıyla yönlendirilen hastalarda, sitogenetik ve moleküler incelemeler yapılarak elde edilen karyotip ve moleküler analiz sonuçlarının değerlendirilmesidir. Olgu sayısı mümkün olduğunca fazla tutulan çalışmamızın Türkiye'deki infertil bireylerin kromozomal ve mikrolelesyon anomalilerinin ortaya

ıkarılmasında faydalı olacağı kanaatini taşıtmaktayız. Ayrıca erkek infertilitesi patogenezinin anlaşılması için faydalı bir kaynak olabileceğini de dűřünmekteyiz.



3. GENEL BİLGİLER

İnfertilite dünya nüfusunun yaklaşık %15'ini etkiler (5). Son 12 ay içerisinde korunma olmaksızın cinsel birliktelik olsa da konsepsiyonun olmaması durumuna *infertilite* denir (6). İnfertilite çoğu azospermideki gibi kalıcı olabildiği gibi geçici olabilmesi durumuna *sterilite* ve spontan konsepsiyon ihtimali azalması ancak bütünüyle ortadan kalkmaması durumuna ise *subfertilite* denir (7). Gebe kalamama, hastaların ruh sağlığı, mali durumu ve hatta evlilikleri üzerinde etkili olabilir. Primer erkek infertilitesi erkek bireyin kadın bireyi gebe bırakamaması olarak bilinir. Sekonder erkek infertilitesi, eşi aynı ya da farklı olsa da erkeğin daha evvel başarılı bir konsepsiyona sahip olmasına denir (8).

Fonksiyonel ve anatomik olarak, erkek ve kadın üreme sistemlerinin normal çalışması fertilite ile ilişkilidir. Bu etkenlerden herhangi birisinde, çiftlerin ikisinde veya herhangi birisinde bozukluk görülebilir. Bundan dolayı infertilite araştırması bozukluk görülen kişiye özgü değil, çift için ortak bir problemdir (9). İnfertilite sebebiyle araştırılan çiftlerin %60'ında genelde sadece bir sebep söz konusu iken %40'ında birden fazla etiyolojik neden vardır. Son yıllara kadar yapılan araştırmalarda görüldüğü üzere infertilite vakalarının %20'si sadece erkek cinsiyet ile ilgili iken, %30-40'ında ise hem erkek hem kadın faktörlerinin ortak etkili olduğu kabul edilmiştir (5). Ancak son yıllardaki çalışmalarda ise hastaların %50'sinden fazlasında erkek faktörü sebep gösterilmektedir (8,10). Bundan dolayı infertiliteyle başvuran çiftlerin incelenmesinde erkek bireye öncelik verilmesi araştırma maliyetinin daha düşük, verilerin elde edilmesinin daha kolay ve hızlı olması nedeniyle daha avantajlıdır.

İnfertiliteye sebep olan bazı faktörler kolayca düzeltilebilir iken (örneğin; cinsel ilişki zamanlamasının değiştirilmesi) bazıları ise düzeltilemez. İnfertilite olgularının %50'sine erkek üreme fonksiyonu bozukluğu ya da yetmezliği yol açar. Erkek infertilitesi bazen genetik kökenli olsa da bazen de ürogenital bozukluklar, varikosel, endokrin sistem düzensizliği ve immünolojik etkenlerden kaynaklanabilir (11). Avrupa Üroloji Derneği'nin (EAU) 2018 kılavuzundaki Tablo 3.1'de infertilite sebepleri ve ilişkili faktörler sırasıyla gösterilmiştir.

İnfertilite sorunu olan bazı erkek bireylerde hala saptanmış bir sebep rapor edilememiştir. Bu erkekler bilinen tedavilere cevap vermemekte ve idiyopatik anomaliler diye de bilinen bu grup infertil erkeklerin %30'una tekabül etmektedir (12).

Detaylı bir tıbbi hikâye, infertilite tanısı ve tedavisi için çok önemlidir. Detaylı bir anamnezden sonra uygun bir fiziki kontrol, semen analizi ve temel laboratuvar

analizlerini ihtiva eden maliyeti düşük bir değerlendirme yapılmalıdır. İhtiyaç duyulduğunda daha ayrıntılı hormonal, genetik ve radyolojik testlerde yapılabilir. Kadınlar da infertilitenin önemli etkenlerinden biridir. Dolayısıyla temel infertilite analizleri kesinlikle uygulanmalıdır (13).

Tablo 3.1. Erkek infertilitesinin nedenleri, ilişkili faktörler ve 10.469 hastada dağılım yüzdesi (EAU Kılavuzu, 2018).

TEŞHİS	ORAN (%)
<i>İnfertilitenin bilinen olası nedenleri</i>	42,6
Varikosel	14,8
İnmemiş testis	8,4
Sperme karşı oluşan otoantikörler	3,9
Testiste tümör varlığı	1,2
Diğerleri	5,0
<i>İdiyopatik infertilite</i>	30
<i>Hipogonadizm</i>	10,1
47,XXY Klinefelter sendromu	2,6
Primer hipogonadizm	2,3
Geç başlangıçlı hipogonadizm	2,2
Sekonder hipogonadizm	1,6
Gecikmiş puberte	1,4
İdiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm	0,4
Kallmann sendromu	0,3
46,XX Erkek sendromu	0,1
Hipofizer cerrahi sonrası kalıntı kalması	<0,1
Diğer	0,8
<i>Malign hastalıklara sekonder gelişen kriyoprezervasyon</i>	7,8
Testiste kanser varlığı	5,0
Lenfoma	1,5
Lösemi	0,7
Sarkoma	0,6
<i>Ereksiyon ve/veya ejakülasyonda bozukluk</i>	2,4
Obstrüksiyon	2,2
Vazektomi	0,9
Kistik fibrozis (CBAVD; Vas deferensin konjenital iki taraflı yokluğu)	0,5
Diğer	0,8
<i>Sistemik hastalıklar</i>	2,2

3.1. Anamnez

Bir hastanın anamnezi alınırken; infertiliteye yol açabilecek eşzamanlı ve gelecek nesilleri etkisi altına alacak genetik hastalıkların tespiti, yaşam tarzı veya tıbbi tedavi değişiklikleri ile iyileştirilebilen olguları bulma gibi hususlara dikkat edilir. Radyoizotop ile yapılan araştırmalara göre spermatogenezin yaklaşık 74 gün sürdüğü rapor edilmiştir (14). İlaç kullanımı veya ateşli hastalık gibi faktörler spermatogenezini sürekli olmasa da olumsuz etkileyeceğinden, semen analizi bu gibi faktörlerin yaşanmadığı bir zamanda yapılır ve daha güvenilir bir sonuç elde etmek için belirli bir süre sonra tekrarlanabilir.

Anamnez infertilitenin nedenini anlamak için önemli olduğundan çiftler infertilite şikâyetiyle başvurdıklarında yapılmalıdır. Anamnez yapılırken çiftlerin herbirinin geçmiş ve şu andaki fertilitte durumuna bakılmalı ve yaşları ile korunmasız cinsel ilişki süresi kaydedilmelidir. İnmemiş testis, testis kanseri ve daha önceden bilinen infertilite geçmişi, kemoterapi alma, kadın bireyin 35 yaş üstünde olması vb. etkenler çiftin fertilitte potansiyelini olumsuz olarak etkilemektedir (13).

Cinsel fonksiyon bozukluğu infertilite şikâyetiyle başvuran çiftlerin %5'inde görülmektedir. İlişkinin zamanlaması ve sıklığı, cinsel geçmişte ejakülasyonun ve ejakülatın varlığı sorgulanmalıdır. Sperm hareketini ve spermin DNA bütünlüğünü bozduğu için cinsel ilişki esnasında mümkünse vajinal lubrikan kullanılmamalı, kullanılacaksa da minimal konsantrasyonda toksisiteye sahip olanlar tercih edilmelidir (15). Canlı spermin mevcut bir oosite ulaşması gayesiyle ilişkinin zamanlaması çok önemlidir. İlişki için önerilen zaman aralığı oositin bulunacağı siklus ortasındaki muhtemel lüteinizan hormon (LH) piki zamanının iki gün öncesi ve iki gün sonrasındır. İlişki sıklığı da çok hassas bir durumdur. Bu sıklığın fazlası epididim içerisinde sperm rezervini azaltırken çok seyrek olması potansiyel fertilizasyon zamanının kaçırılmasına yol açar (16).

Hipogonadizm, kistik fibrozis vb. teşhislerin konulabilmesi için erkeğe ejakülatın miktarı ve doğası sorulmalıdır. Fertilitte için önemli faktörlerden biri de inmemiş testistir ki yenidoğan ve bir yaşındaki çocukların %0,8'inde rastlanılmaktadır. Subfertilite oranı inmemiş testisin tek veya çift taraflı olmasına göre değişir. İnfertilite, testis içi fibrozise neden olan kabakulak enfeksiyonu hastalığının ergenlik döneminde geçirilmesi ile de ortaya çıkabilir (17).

Hastalık geçmişi veya halen devam eden hastalıkları ile varsa kullandığı ilaçlar hastalara iyice sorulmalıdır. Alfa bloker ilaçlar hipertansiyon gibi hastalıklarda sıkça

kullanılır ve retrograd ejakülasyona yol açarlar. Benign prostat hiperplazisinde kullanılan ilaçlar ise semen hacminde düşüşe neden olurlar. Psikoterapi için kullanılan bazı ilaçlar hipotalamus-hipofiz-testis ekseninde baskılanmaya, ereksiyon ve ejakülasyon fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilirler (18). Fertiliteyi etkileyen en önemli medikal ilaçlar testosteron ve steroidlerdir. Antibiyotikler direkt gonadotoksik etki gösterir ve simetidin, anabolik steroidler, sulfasalazin vb. ilaçlar ise spermatogenezi negatif etkilerler. Sistemik hastalıklar da erişkin yaşlarda geçirilmişse farklı mekanizmalarla fertilite üzerine etki gösterebilirler. Subfertilite, hipotiroidi ve hipertiroidinin sperm kalitesini etkilemesi ve steroid hormon metabolizmasını bozması ile ortaya çıkabilir (19). Ejakülasyon ve ereksiyon fonksiyonlarını bozan bazı hastalıklar diabetes mellitus, multiple skleroz ve spinal kord travmaları olarak bilinir (20,21).

Spermatogenezde bozulmaya neden olan bir hastalık grubu da metabolizmada bozukluklara ve immünolojik faktörlerin değişimine neden olan neoplazmlardır. Hodgkin hastalığı ve testis kanseri gibi spesifik maligniteler direkt olarak gonadotoksik etki gösterirken genel anlamda malignite üreme sıklığı üzerinde olumsuz etki oluşturabilir. Eşeyssel hücreler kanser tedavisi sırasında hastaya verilen kemoterapi ve radyoterapi ile doğrudan toksisiteye maruz kalırlar ve potansiyel olarak spermatogenez fonksiyonlarının baskılanması uzun sürer (22-24).

Çok erken yaşta ergenlik oluşması konjenital adrenal hiperplaziye ve çok geç dönemde görülen ergenlikte primer veya sekonder hipogonadizme bağlı olabileceğinden ergenlik yaşı da önemli bir parametredir. Alkol, sigara ve bazı uyuşturucu maddeler gonadotoksik etki gösterdiklerinden hastanın geçmişinde madde kullanıp kullanmadığı sorgulanmalıdır. Diğer gonadotoksik etkisi olan faktörler; yüksek sıcaklık, iyonize radyasyon, ağır metaller bakımından hastanın çevre şartları araştırılmalıdır. Sigara kullanımı sperm konsantrasyonunu, canlılığını, ileri motilitesini ve morfolojisini etkilediği gibi spermin penetrasyon potansiyelini ve bu yüzden fertilizasyon oranlarını da olumsuz etkiler (25,26).

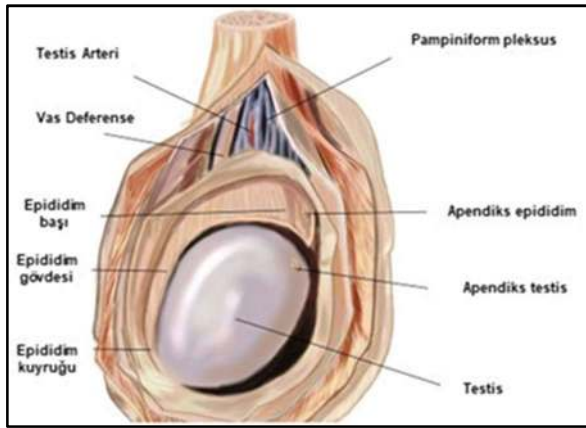
Spermatozoa fonksiyonlarının bozulması ve genital sistemin bütünlüğüne negatif etkileri olan diğer bir hastalık grubu enflamatuvar hastalıklardır. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyöz hastalıklarda, prostatit veya *Chlamydia* enfeksiyonu vb. fertilitede düşüş, semen parametrelerinde bozulma, yüksek sperm DNA fragmentasyonu vasıtasıyla ortaya çıkan yüksek oksidatif stres görülebilir (27).

İnfertilitenin 2/3'ünde tek başına veya erkek faktörüyle beraber kadın partnerde sorumlu tutulduğundan anamnez alınırken kadının fertilesine de bakılmalıdır. Kadında subfertilite için risk faktörleri; yaş ilerlemesi, periyodik olmayan adet döngüleri ve pelvik enfeksiyon ihtiva eden pelvik patoloji geçmişi olarak bilinir. 35 yaşından itibaren kadında doğurganlık potansiyelinde hızlı bir azalma görülür ve 40 yaşında bu potansiyelin %5'e kadar düştüğü bilinmektedir (28).

3.2. Erkek Üreme Sisteminin Anatomik Yapısı

3.2.1. Skrotum

Funikulus spermaticus alt bölümü ile testisi kapsayan, içinde yumurtalar ile sperm kanallarının bazı bölümlerinin yer aldığı, ince kırışık derili kese skrotum olarak bilinir (Şekil 3.1). Skrotum dıştan içeri doğru birçok tabaka ile testisleri sarar ve darbelere karşı tetisleri ve yumurtaları korur. Isı kontrol işlevini yerine getiren skrotum, normal sperm gelişimi için gerekli 34-35°C'lik ısının sabit derecede tutulmasını sağlar. Bu durum skrotum duvarındaki kasların kasılması ile ısı değişkenliğinin önüne geçilmesi ve dolayısıyla spermatogenez için uygun ısının sağlanması ile gerçekleşir (29).

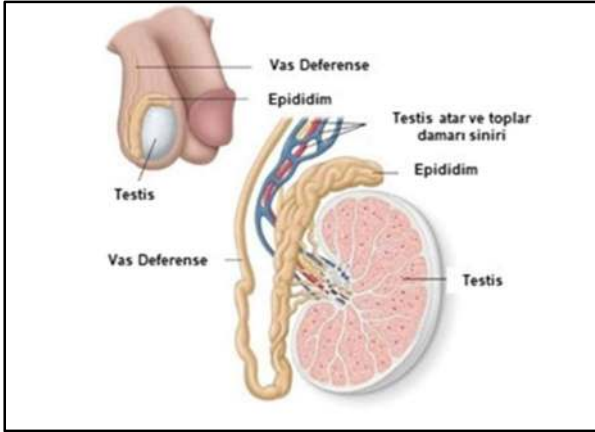


Şekil 3.1. Skrotum anatomisi (29).

3.2.2. Testis

Testisler skrotum içinde yer alan temel üreme organıdır (Şekil 3.2). Her biri yaklaşık 10-14 gr ağırlığında olan testisler skrotum içinde asılı vaziyette dururlar. Fetal dönemde karın boşluğu içerisinde bulunan testisler doğumdan önce skrotum içine inerler. Normal vücut sıcaklığı sperm oluşumunu engellediğinden spermilerin oluşması için bu olay gereklidir.

Testislerin iki önemli görevi; seminifer tübüllerde erkek gametlerin oluşumunu ve erkek seks hormonlarının Leydig hücrelerinde sentezi, depolanması ve salgılanmasını sağlamaktır. Spermatogenetik hücreler spermatogenez sonucunda olgunlaşırlar (29).



Şekil 3.2. Testis anatomisi.

3.2.3. Epididim

Epididim, spermatozoayı testisten efferent kanallar yoluyla vas deferense taşıyan, kıvrık, yüksek derecede helezonlaşmış bir kanal olarak bilinir. İşlevsel olarak spermiyumları depolarlar ve kaput, korpus ve kauda diye üç kısımdan oluşurlar. Appendiks epididim kaput epididimin üstünde bulunan Wolf kanal artığı olarak yer alır (7).

3.2.4. Duktus deferens

Aynı zamanda vas deferens olarak da bilinen duktus deferens, sperm hücrelerinin ejakülasyondan önce depolandığı, epididimden sperm hücrelerini taşıyan, erkek üreme sistemindeki kalın duvarlı tüptür. Mesanenin gerisinde üreteri çapraz yönde geçerek duktus ekskretoryus ile beraber duktus ejakulatoryusu meydana getirir. Her bir duktus deferens, rezervuar görevi gören genişletilmiş bir kısımda, bir ampullada biter. İki epididimden ortaya çıkan, yapı ve işlev bakımından aynı olan iki duktus deferentes vardır (30).

3.2.5. Vesikula seminalis

Uzunluğu 5 cm olan, mesanenin geri alt tarafı ile rektum arasındaki bir çift organdır. Duktus deferensin divertikülü olan iki katlı, sakülatlı, glandüler yapıdan

biridir ve salgısı, meninin bileşenlerinden biridir. Normalde spermatozoa depolamaz (31).

3.2.6. Prostat

Prostat, mesane ile penis arasında bulunan, rektumun hemen önündeki ceviz büyüklüğünde bir bezdir. Tubuloalveolar bezler ve bunların arasını kapatan ara dokudan oluşur. Prostat salgıladığı sıvı ile hem spermi besler hem de korur. Bu sıvı boşalma esnasında üretraya sıkıştırılır ve spermle birlikte meni olarak dışarı sevk edilir. Hafif alkali olan prostat salgısı asit fosfataz, sitrik asit ve fibrinolizin ihtiva eder (32).

3.3. Embriyoloji ve Seksüel Farklılaşma

Cinsel gelişim, genetik uygunlukla yakından ilgili olduğu için bir organizmanın yaşamındaki önemli özelliklerden biridir. Sonraki nesillere aktarılan tek miras, gelişen gonadlardaki germ hücreleridir (33). Cinsiyet gelişiminde, cinsiyet belirleme ve cinsiyet farklılaştırma olmak üzere iki farklı süreç vardır. Cinsiyet tayini, bipotansiyel gonadı cinsel olarak dimorfik bir bireye yönlendiren gelişimsel karardır (34).

Cinsel farklılaşma, erkek ve dişi cinsel organların iki kutuplu embriyonik yapılardan gelişmesi olayıdır. Genetik, gonadal, hormonal, fenotipik ve psikolojik olmak üzere ardışık aşamaları içerir. Genetik aşamada, kromozomal cinsiyet, döllenmeden sonraki kromozomal yapı ile belirlenir; burada XY erkek ve XX dişi gösterir. Embriyonik yaşamın 6. haftasına kadar fetüste hiçbir cinsel farklılık gözlenmez. XX veya XY'nin farklılaşmamış gonadları morfolojide benzerdirler ve yumurtalık ya da testis oluşturabilirler. Bipotansiyel gonadın yumurtalıklara veya testislere farklılaşması gonadal aşamada gerçekleşir. Gonadal farklılaşmanın ardından, fenotipik aşamada iç genital sistem ve dış genital bölge erkek veya dişi yapılara dönüşür (35,36). Gebeliğin 6. ve 7. haftalarında, paramezonefrik (Mullerian) kanal ve mezonefrik (Wolffian) kanal gelişir. Erkeklerde Wolffian kanalı epididim, vas deferens ve seminal vezikül olarak farklılaşır. Kadınlarda ise Mullerian kanalı fallop tüplerine, uterus ve vajinanın üst kısmına ayrışır (37,38).

Erkek fenotipinin gelişimi Y kromozomu gerektiren karmaşık bir olaydır. Y kromozomunun kısa kolu bipotansiyel gonadın testise farklılaşması için çok önemlidir. Testis oluşumunu tetikleyen faktörün bu aşamada işlevsel olduğu ön görülmektedir. Buradaki ilgili gen klonlanarak *SRY* adı verilmiştir. *SRY* geni, henüz

keşfedilmeyen bir mekanizmayla *WT-1*, *SF-1* ve *SOX-9* vb. transkripsiyon etkenleri ile birlikte bipotansiyel gonada etki ederek testis yönünde farklılaşmasına yol açar. Y kromozomu mayoz bölünme esnasında, X kromozomundan ayrılmak zorundadır. Dolayısıyla da X ve Y kromozomunun her ikisi aynı spermatozoonda yer almaz. Y kromozomu uzun kolunda Y'ye spesifik olan baz dizisi bulunduğundan X kromozomu ile çift oluşturmaz. Bunun yanı sıra Y kromozomu üzerindeki belli küçük parça baz dizisi ile X kromozomundaki birbirinin aynısıdır. Çift oluşturmamasının yanında eşey kromozomlarının benzerlik gösteren genleri ile baz dizileri arasında otozomal genlerdeki gibi rekombinasyon görülebilir. Bu genler ve baz dizileri arasındaki genetik davranış psödootozomal olarak bilinir. *SRY* geni, Y kromozomunun bu psödootozomal bölgesine yakındır. Psödootozomal bölgenin ilerisinde rekombinasyon olayı kusurlu bir şekilde gerçekleşirse, kromozomlar arasında spesifik DNA transferi gerçekleşebilir. Dolayısıyla da kusurlu rekombinasyon neticesinde *SRY* geni taşıyan X kromozomu ile XX erkek fenotipi oluştururken, *SRY* genini kaybeden Y kromozomu ise XY dişi fenotipini oluşturur (28).

3.4. Laboratuvar Ölçümleri

3.4.1. Semen analizi

İnfertilite nedeninin erkekte araştırılmasında yapılacak ilk laboratuvar testidir. Ayrıntılı bir anamnez, fiziki kontrol ve en azından 2 semen testi ile infertilitenin araştırılmaya başlanması esastır. Hastadan semen alma işlemi standart kılavuzlara dayanılarak yapılır. Semen analizinde yapılan en sık hatalardan biri semenin suboptimal olarak toplanmasıdır. Hastaya en az 72 saat boyunca cinsel aktiviteden uzak durması ve kendi kendine bir meni örneği alması talimatı verilir. Semen örneği uygun şekilde toplanmalı ve 1 saat geçmeden analiz edilmelidir. Analizdeki gecikmeler motilitede bozulmaya sebep olmaktadır. Numune analizi, varyasyonu engellemek için aynı laboratuvar teknisyeni tarafından gerçekleştirilir.

Semen hacmi, mililitre başına sperm sayısı (milyon/mL), toplam ve progresif hareketlilik yüzdesi (%), morfoloji ve canlılık yüzdesi (%) gibi semen parametreleri ölçülür. EAU'nun 2018 kılavuzunda semen parametreleri Tablo 3.2'de gösterilmiştir. Sperm testi temelde ucuz bir analizdir. Spermatozoa kalitesini saptamak ve sayısını bulmak için kullanılır.

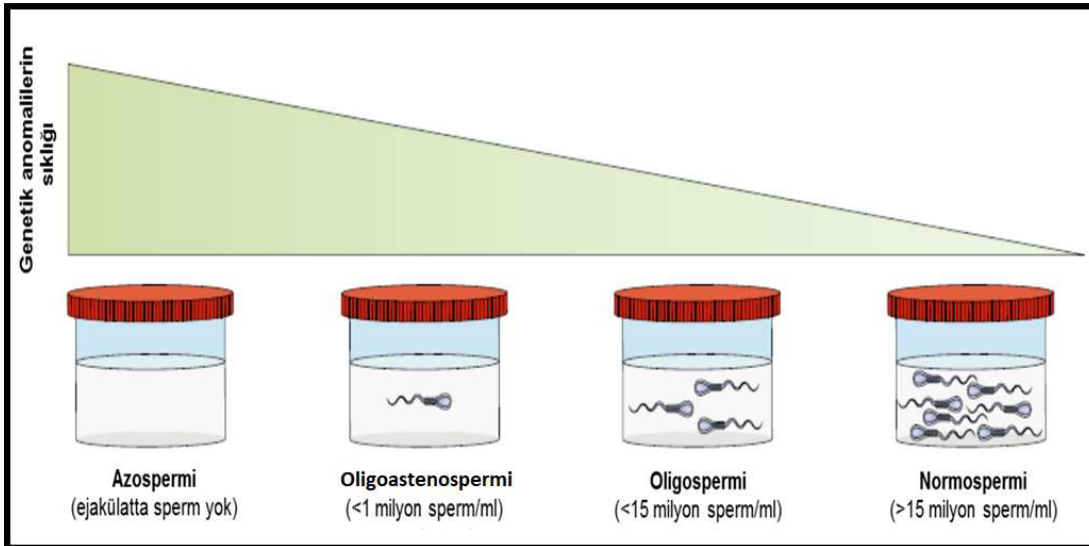
Tablo 3.2. Semen karakteristik özellikleri için alt referans seviyeleri (12).

Parametreler	Alt referans aralığı
Semen total hacmi (mL)	1,5 (1,4-1,7)
Sperm total sayısı (1×10^6 /ejakülat)	39 (33-46)
Spermin semendeki konsantrasyonu (1×10^6 /mL)	15 (12-16)
Toplam motilite (İleri hareketli + Yerde hareketli, %)	40 (38-42)
İleri hareket gösteren sperm (%)	32 (31-34)
Spermde canlılık oranı (%)	58 (55-63)
Normal sperm morfolojisi (%)	4 (3,0-4,0)
Semen pH'sı	>7,2
Semendeki lökosit sayısı (1×10^6 /mL)	<1
Tercihle bağlı araştırmalar	
İmmunobead test (IBT, anti-sperm antikorları)	<50
MAR (mixed antiglobulin reaction) testi	<50
Semende nötral glikozidaz (mU/ejakülat)	≤20
Semende fruktoz miktarı (μmol/ejakülat)	≥13
Semende çinko miktarı (μmol/ejakülat)	≥2,4

Semen analizi sonuçlarını yorumlamak için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2010 yılında yayınlanan referans limitleri kullanıldı. Eğer birinci semen analizi normal ve DSÖ kriterlerine uyuyorsa ikinci analize ihtiyaç olmayabilir. Hastalar, semen analizi parametrelerine göre dört alt gruba (SABS) ayrılır:

- 1) Azospermi (ejakülatta spermatozoanın hiç olmaması)
- 2) Oligospermi (<15 milyon sperm/mL)
- 3) Azalmış motilite ve aglütinasyon ile normospermi (progresif motilite <%32 veya progresif + progresif olmayan motilite <%40 ve sperm sayısı ≥15 milyon /mL)
- 4) Normospermi

Genital sistem obstrüksiyonu ve genetik anomali insidansı, azospermi ve ileri seviyede oligospermi olan hastalarda fazladır. Sperm sayısı ile genetik anomalilerin prevalansı arasında ters bir ilişki vardır (Şekil 3.3) (39). Semen parametrelerine göre hastalar sınıflandırıldığında infertil hastalarda en çok rastlanan sonuç %55 ile normal olan gruptur (40,41).



Şekil 3.3. Spermatogenezin kantitatif bozuklukları (39).

3.4.2. Hormonal değerlendirme

Erkek infertilitesinin nedeni olarak primer hormonal bozuklukların görülme sıklığı yaklaşık %1-3 arasında değişmektedir (42-44). Bununla birlikte, infertil erkeklerin yaklaşık %70'inde eş zamanlı endokrin bozukluklar da görüldüğünden, infertilite değerlendirmesinde endokrin hastalıkların dikkate alınması önemlidir (45). Hiperinsülinemi ve obezite ile birlikte insülin direnci ile karakterize edilen metabolik sendrom, doğurganlık üzerine zararlı etkilere sahiptir. Ayrıca, erkek partnerin diabetes mellitus olduğu çiftlerde gebelik için süre önemli ölçüde uzamaktadır (46,47). İnfertilite endokrinopatiye bağlı olarak geri döndürülebilir veya potansiyel olarak tıbbi patolojinin göstergesi olabilir (43,48).

Spermatogenezin ve testis fonksiyonunun endokrin regülasyonu, sağlam bir hipotalamus-hipofiz-testis eksenine bağlıdır (Şekil 2.3). Hipotalamus, portal dolaşım yoluyla hipofiz bezine taşınan gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) üretir ve salgılar. GnRH'ye yanıt olarak, ön hipofizın gonadotropik hücreleri lüteinizan hormon (LH) ve folikül stimülan hormon (FSH) salgırlar. Bu hormonlar sistematik olarak dolaşır ve hedef organlardaki hücre zarı reseptörlerine bağlanır. LH, testisin Leydig hücrelerinde seks steroidlerinin üretimini uyarırken FSH, sperm hücresi olgunlaşması için kritik olan seminifer tübüllerdeki Sertoli hücrelerinin işlevini destekler.

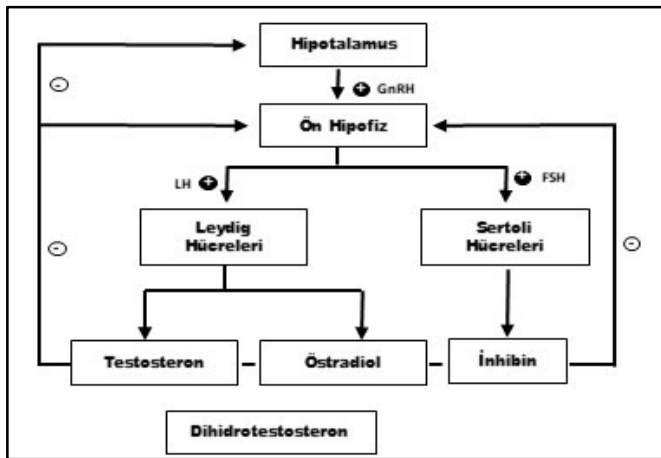
Leydig hücreleri esas olarak pulsatil bir şekilde salgılanan ve albümin ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) gibi serum proteinlerine bağlanan testosteronu üretir. Leydig hücreleri ayrıca daha az miktarda östradiol ve dihidrotestosteron üretir.

Bununla birlikte, vücuttaki östradiolün ana kaynağı, testosteronun yağ dokularında aromataz yoluyla periferik dönüşümüdür.

Tablo 3.3. Erkek infertilitesine neden olabilen endokrin ile ilgili bozukluklar (49).

Hipotalamus kökenli nedenler	Testis kökenli nedenler
Tümörler (kraniyofarenjiyom, sekonder metastazlar)	Anorşi (viral orşit, testiste burulma)
İnfiltratif hastalıklar (tüberküloz, sarkoidoz)	Diğer nedenler
Kraniyal radyasyon	Klinefelter Sendromu
Hipofiz kökenli nedenler	Diabetes mellitus
Tümörler (prolaktinoma)	Obezite
Akromegali	Tiroid hastalıkları
Cushing hastalığı	Konjenital adrenal hiperplazi
Hiperprolaktinemi	Androjen direnci
Kallmann Sendromu	Eksojen androjen tedavisi
Boş Eyer Sendromu	Yasadışı uyuşturucu kullanımı
Hipofiz Sapı Kesinti Sendromu	Yeme bozuklukları
Hipofiz sapı transeksiyonu (travma)	İlaçlar

Dihidrotestosteron ayrıca prostat ve epididim gibi testosteronun dönüşümü için 5-alfa redüktaz enzimi içeren diğer organlarda da üretilir. Gonadotropik hücre ürünleri LH ve FSH'nin düzenlenmesi, Sertoli hücreleri tarafından üretilen ve salınan bir düzenleyici hormon olan testosteron, östradiol ve inhibin üretiminden geri besleme inhibisyonu ile sağlanır (Şekil 3.4) (49).



Şekil 3.4. Geri besleme inhibisyonunu düzenleyen son ürünlerle hipotalamus-hipofiz-testis eksenini (49).

Başlangıç testleri, serum FSH ve sabah serum testosteron seviyelerini kapsamalıdır. Serum örneğinin sabah alınması ortak kabul edilen bir görüştür. Spermatogenez bozuklukları, örneğin; primer testiküler yetmezlik (hipergonadotropik hipogonadizm), serum FSH seviyesindeki artışla olmaktadır. Bu bozukluklar normal FSH düzeyi ile saf dışı bırakılamaz. Normal gonadotropin ve testosteron seviyeleri genelde obstrüktif azospermide görülen bir durumdur. Hipofiz ya da hipotalamusa bağlı hipogonadizm veya primer testiküler yetmezlik düşük testosteron seviyesinden kaynaklanabilir. Eğer başlangıç testleri normal değilse, toplam ve serbest testosteronu ihtiva edecek şekilde testosteron seviyesi tekrar ölçülmeli; serum prolaktin ve LH seviyeleri de ölçülmelidir. Kallmann sendromu gibi hipogonadotropik hipogonadizm, düşük serum FSH ve LH seviyeleri ile bağlantılıdır. Böyle durumlarda tiroid stimüle edici hormonu (TSH), büyüme hormonu (GH) ve adrenokortikotropik hormonu (ACTH) ihtiva eden bütün bir hipofiz ölçümü yaparak değerlendirmek gerekir (50). Çeşitli klinik tanılarda serum FSH, LH ve testosteron seviyeleri farklılık göstermektedir (Tablo 3.4).

Tablo 3.4. Serum FSH, LH ve testosteronunun çeşitli durumlardaki seviyeleri (51).

Primer Testiküler Yetmezlikler	FSH (mIU)	LH (mIU)	Testosteron (ng)
Hipogonadotropik hipogonadizm	Düşük	Düşük	Düşük
Klinefelter Sendromu	Yüksek	Yüksek	Düşük
Hipospermatogenez	Yüksek	Normal / Yüksek	Düşük
Matürasyon Arresti	Normal	Normal	Normal
Germ Hücrelerinde Aplazi	Yüksek	Normal / yüksek	Normal / Düşük
Obstrüksiyon	Normal	Normal	Normal
Normal fertil birey	Normal	Normal	Normal

Hipofiz bezinde gonadotropin salınımının düşmesi, östrojen fazlalığı ve hipotalamustan GnRH salınımının azalması ile ortaya çıkar. Sonuç olarak klinik düzeyde jinekomasti, azalmış libido, erektil fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Erkek infertilitesi çok sık olmasa da adrenal ya da tiroid fonksiyonları kaybı olarak da ortaya çıkabilir. Hem yüksek hem de düşük tiroid fonksiyonu erkek infertilitesi ile bağlantılıdır. Bununla birlikte subklinik hipotiroidizm semen parametrelerini değiştirmez (52).

3.5. Radyolojik Değerlendirme

Genital sistem obstrüksiyonunun vas deferens ya da ejakülatuvar kanalda var olduğunu anlamak ya da testiküler kitle gibi alakalı patolojileri saf dışı etmek için infertil erkeklerde radyografik değerlendirme yapılmaktadır. Bu testler uygun endikasyonda kesinlikle makul şekilde kullanılmalı, her hasta için uygulanmamalıdır.

3.5.1. Transrektal ultrasonografi

Transrektal ultrasonografi (TRUS), anormal dijital rektal muayene bulgularını veya düşük semen hacmi olan hastalarda ejakülatuvar kanal tıkanıklığı tanısını değerlendirmek için kullanılır. Azospermi, düşük pH ile negatif semen fruktozu gibi özellikler bu hastalarda genellikle görülür. TRUS, anejakülasyon, hematospermi veya ağrılı ejakülasyon kaynağı olabilen ejakülatuvar kanallardaki genişlemiş seminal veziküllerin veya kistlerin görüntülenmesini sağlar. Seminal vezikül aspirasyonu sıklıkla eşzamanlı olarak yapılır. Vas deferensin doğuştan bilateral yokluğu (CBAVD) olgularında, TRUS ayrıca seminal veziküllerin hipoplazisini veya agenezini değerlendirmek için de kullanılabilir (8). Genellikle oligospermi ve düşük hacimli asidik ejakülatı olan hastalara önerilir. Ön-arka çapı >1,5 cm olan seminal veziküller, prostattaki genişlemiş ejakülatuvar kanallar veya orta hattaki kistik yapılar, tam veya kısmi ejakülatuvar kanal tıkanıklığını düşündürür. Seminal veziküllerin dilatasyonu ejakülatuvar kanalların genelde uygun görüntülenememesi itibarıyla ejakülatuvar kanal obstrüksiyonunun fiili göstergesi diye kabul görür. Vas deferens, TRUS üzerinde tanımlanabilir, bu nedenle de fiziksel muayenede varlığı net değilse de kullanılabilir (10,53).

3.5.2. Skrotal ultrasonografi

Skrotal ultrasonografi infertilite ve testis kanseri için risk faktörleri olan hastalarda (örneğin; kriptorşidizm, atrofik testis, testis neoplazmi, birinci derece akraba) endikedir ve fizik muayene bulgularını netleştirmede faydalı olabilir. Fiziksel muayenenin yerine geçmemesi gerekirken, talep için düşük bir eşik olması uygundur (10). Varikozel tipik olarak klinik bir tanı olmasına rağmen, skrotal ultrasonografi, varikozel damar çaplarını objektif olarak ölçmek ve valsalva manevrası ile kan akışının tersine çevrilmesini belgelemek için kullanılabilir. Venöz kan reflüsü veya spermatik ven çaplarının valsalva manevrası sırasında 3 mm ve daha fazla olması varikozel tanısına yardımcı olur. Ultrasonografi özellikle vücut yapısı fizik muayeneyi

zorlaştıran kişilerde veya varikozel onarımı öyküsü olan kişilerde yararlı olabilir; ancak çoğu durumda ultrasonografi gerekli değildir. Skrotal ultrasonografi, testis kitlesi varsa veya hidrosel, skar veya fizik muayenede testislerin doğrudan palpasyonunu zorlaştıran diğer faktörler varsa yapılmalıdır. Subfertil hastalarda testiküler germ hücre tümörlerine daha fazla rastlanmaktadır (8).

3.5.3. Abdominal ultrasonografi

İnfertil erkeklerde assosiye renal bozuklukları saf dışı bırakmak amacıyla vas deferens agenezisi olan olgularda abdominal ultrasonografi uygulanır.

3.5.4. Vazografi

Vazografi, erkek duktus sisteminin patensinin araştırılmasında hala ana dayanak testidir. Normal spermatogenez bulunan azospermik erkeklerde, testis biyopsisinde tıkanıklığın yerini saptamak için vazografi endikasyonu bulunur. İdeal olarak rekonstrüksiyon, vazografinin invaziv bir tetkik olması nedeniyle ayarlanan süre zarfında yapılmalıdır. Bu şekilde eş zamanlı onarım uygun olacaktır (54).

3.6. Y Kromozomunun Evrimi ve Yapısı

İnsan Y kromozomu, yalnızca cinsiyeti belirleyen ana anahtar geni barındırdığı için değil, aynı zamanda olağandışı evrimsel yörüngesi nedeniyle de ilgi çekicidir. Daha önce bir otozom olan Y kromozomunun evrimi, büyük gen bozunması ile karakterize edildi. İnsanlarda ve diğer primatlarda, drosophila türlerinde ve bitkilerde Y kromozomlarının son tüm genom ve transkriptom analizleri, Y'nin mevcut gen içeriğine, kökenlerine ve uzun vadeli kaderine ışık tutmuştur. Genç ve yaşlı Y kromozomlarının karşılaştırmalı analizi, Y dejenerasyonunu ve evrimsel kaderini tetikleyen evrimsel ve moleküler araçlar hakkında daha fazla bilgi vermektedir.

Cinsiyet kromozomları, otozomlardan türetilir ve farklı soylarda birçok kez bağımsız olarak evrimleşmiştir. Örneğin; insan X ve Y kromozomları, yaklaşık 200-300 milyon yıl önce öteriyen memelilerde (55,56), monotremelerin bölünmesinden sonra ortaya çıktı ve cinsiyet kromozomları, kuşlarda, yılanlarda ve diğer sürüngenlerde, amfibilerde ve balıklarda birçok kez bağımsız olarak evrimleşti. Ayrıca birçok omurgasız takson ve bitkilerde tekrar tekrar oluşmuşlardır (57,58). Cinsiyet kromozomları, cinsiyeti belirleyen genleri taşır, benzersiz evrimsel güçlere tabidir (59,60) ve türleşme (61), adaptasyon (62) ve genomik çatışma (63) gibi birçok

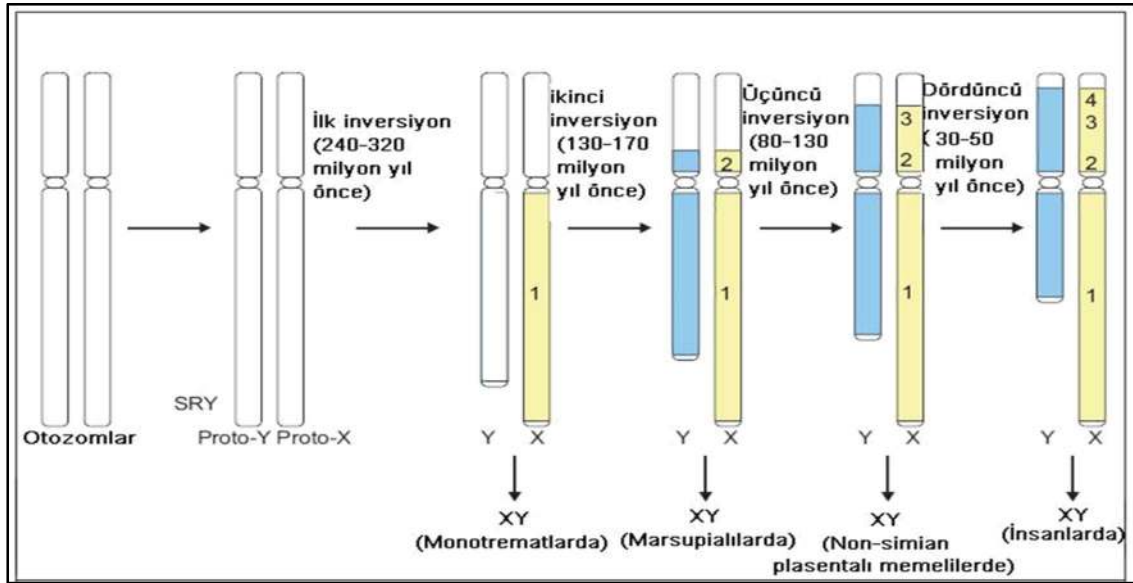
evrimsel süreçte önemli bir rol oynar. İnsan, drosophila ve bazı bitki türlerine ait Y kromozomlarının evrimsel süreç içinde orijinal genlerinin çoğunu kaybettiği “Y kromozomu dejenerasyonu” adı verilen bir işleme maruz kaldığı düşünülür (57-60).

Y kromozomlarını genomun geri kalanından ayıran iki özellik; Y üzerinde uzunluğun bir kısmı veya çoğu boyunca rekombinasyon eksikliği (60) ve rekombinasyon yapmayan segmentin (62) erkeklerle sınırlı aktarımı. Y kromozomlarını araştırmak zordur; rekombinasyon eksiklikleri, klasik bağlantı haritalama çalışmalarını engeller ve tekrarlayan ve amplikonik dizilerin yüksek içeriği, onları çoğu genom dizileme projesinin dışında bırakmıştır (64). Klasik genetik araştırmalar, Y kromozomlarının genellikle neredeyse hiç gen kodlamadığını (65) ve aslında bazı türlerin Y kromozomlarını tamamen kaybettiğini göstermiştir (66,67).

SRY geninin X kromozomundaki yapısal homoloğu olan *SOX3* geninden farklılaşması memelilerde seks kromozomlarını ortaya çıkarır (Şekil 2.4) (68-70). *SRY* ve *SOX3* genlerinin progenitör bir genden meydana geldiği karşılaştırmalı zincir analizleri ile saptanmış, ancak evrimsel olarak daha olgun olan *SRY*’nin erkek saptayıcı işlev gördüğü ve bunu devam ettirdiği gösterilmiştir (69,70). X kromozomunun temel yapısında X ve Y kromozomlarının birbirinden ayrılması esnasında birçok küçük değişiklikler, Y kromozomunda ise hızlı dejenerasyonlar olmuştur (55,69,71,72). Bunun yanında, Y kromozomundaki blok mutasyonlar ve daha sonra Y kromozomunda majör bir inversiyon olması, Y kromozomu üzerinde daha küçük kısımlar ile X kromozomundaki büyük kısımlar arasında non-rekombinasyon oluşmasını sağlamıştır (55,71,73).

Uygun gen çiftleri zararlı mutasyonların oluşması durumunda, yalnızca rekombinasyon ile yenileneceğinden (Muller ratchet), X ve Y kromozomları arasında rekombinasyon olmamasının Y link genlerinin yıkılışına sebep olduğu düşünülmüştür. İlk bakışta bu durum sanki Y kromozomu X kromozomunun 3’te birinden daha küçük olduğunu ifade eder (55,71,73). Y kromozomunun progresif yıkımı, bu kromozomun q koluna özel birçok değişik gen ailesini ihtiva eden palindromlarla alakalı yapılan güncel tanımlama ve uzun süreli sık gen konversiyonu ile şüpheli gözükmemektedir (72,74,75). Spermatogeneze özgü genleri de içeren, evölüsyon sırasında testise özgü birçok gen Y kromozomunda bulunmaktadır (76,77). İnfertilite bu genlerden herhangi birinin delesyonu ile ortaya çıkabilir. Evrim boyunca ilgili genlerin erkek bireyin farklılaşması için Y kromozomuna taşındığı düşünülür. Normal koşullarda otozomal genler mitotik bölünme esnasında eşlenikleri vasıtasıyla DNA tamiri yaparken, Y

kromozomundaki genlerin eşleniği bulunmadığından tamir mekanizması çalışmaz. Bu da Y kromozomu genlerinden fazla sayıda kopya olmasına yol açar. Spermatogenezin önemli genlerinin çoklu kopyasının bulunması, yıkıcı mutasyonların sonucunda yetersiz üretilen proteinlerin miktarı arttığı için önemli bir avantajdır (69,75,77,78).



Şekil 3.5. İnsan seks kromozomlarının evrimi (79).

İnsan otozomal kromozomları homomorfik, cinsiyet (X ve Y) kromozomları ise heteromorfik özelliktedir. Ortalama 165 Mb DNA'ya sahip olan X kromozomu submetasentriktir. Öte yandan X'e kıyasla daha küçük olan ve ortalama 60 milyon baz büyüklüğündeki Y kromozomu ise akrosentriktir (68,80). Otozomal kromozomlar ve X kromozomu gen bakımından Y kromozomuna göre daha zengindir. X kromozomunda ortalama 4.000 önemli gen bulunmaktadır. Genetik açıdan Y kromozomunun küçük bir kısmı inerttir ve birçok tekrarlı kodlanmayan DNA ihtiva etmektedir. Y kromozomu üzerinde yalnızca çok az gen fonksiyon göstermektedir. Bu genlerden bazıları X kromozomu üzerindeki genlerle homolojiye sahiptir (Şekil 3.5). Bazı genler Y kromozomuna özgüdür. 78 proteini kodlayan Y kromozomu en az 156 transkripsiyon ünitesi ve psödogenlerden oluşur (69). Y kromozomu sınırlı sayıda fonksiyonel gen taşımakla birlikte tekrarlı genler de ihtiva eder (74,80-85).

X kromozomu üzerinde homologları bulunan minör psödootozomal bölge (*PAR2*) ve major psödootozomal bölge (*PAR1*) sırasıyla Y kromozomunun q ve p kollarında yer alır (Şekil 3.6 ve 3.7). X ve Y kromozomlarının p kolunun en uç

noktasında yer alan *PAR1* çok önemli psödootozomal kısımdır. Yaklaşık olarak 2,6 Mb DNA içeren *PAR1* zorunlu kros-over bölgesi olmakla birlikte doğru mayotik segregasyon için erkek bireyde mayoz sırasında ihtiyaç duyulduğu düşünülür. Rekombinasyonun sıklığı bu küçük bölgede oldukça fazladır (%28). X ve Y kromozomlarının uzun kollarının uç kısmında yer alan *PAR2* ise yaklaşık 320 kb DNA içerir. *PAR2* bölgesindeki rekombinasyon oranı *PAR1*'dekine göre çok seyrek ve bu bölge erkek bireyde mayoz için etkisiz ve gereksizdir (69).

Y kromozomunda bu bölgeler dışında mayotik rekombinasyon görülmez. Dolayısıyla Y kromozomunun yaklaşık %95'i rekombine olmaz. Bu bölgeye rekombinasyona uğramayan bölge (*NR1*) veya Y için male specific region (*MSY*; erkek spesifik bölgesi) denir (Şekil 3.6). *NR1* bölgesi, Y veya X kromozomlarındaki bölgelere homolog olan intra-kromozomal tekrar eden elementleri ihtiva eder (69,74,86). Bu bölge ökromatik, sentromerik ve heterokromatik diye 3 bölgeden meydana gelir (86). Ökromatik kısım 24 Mb büyüklüğünde olup Y kromozomu üzerindeki *Yq11* bölgesi üzerindeki *Yq11.23*, *Yq11.22* ve *Yq11.21* alt bölgelerinde görülür. Heterokromatik *Yq12* kısmısa *DYZ1* ve *DYZ2* diye bilinen 2 büyük tekrar eden zincir içerir ve yaklaşık olarak 30 Mb uzunluğundadır (86-90).

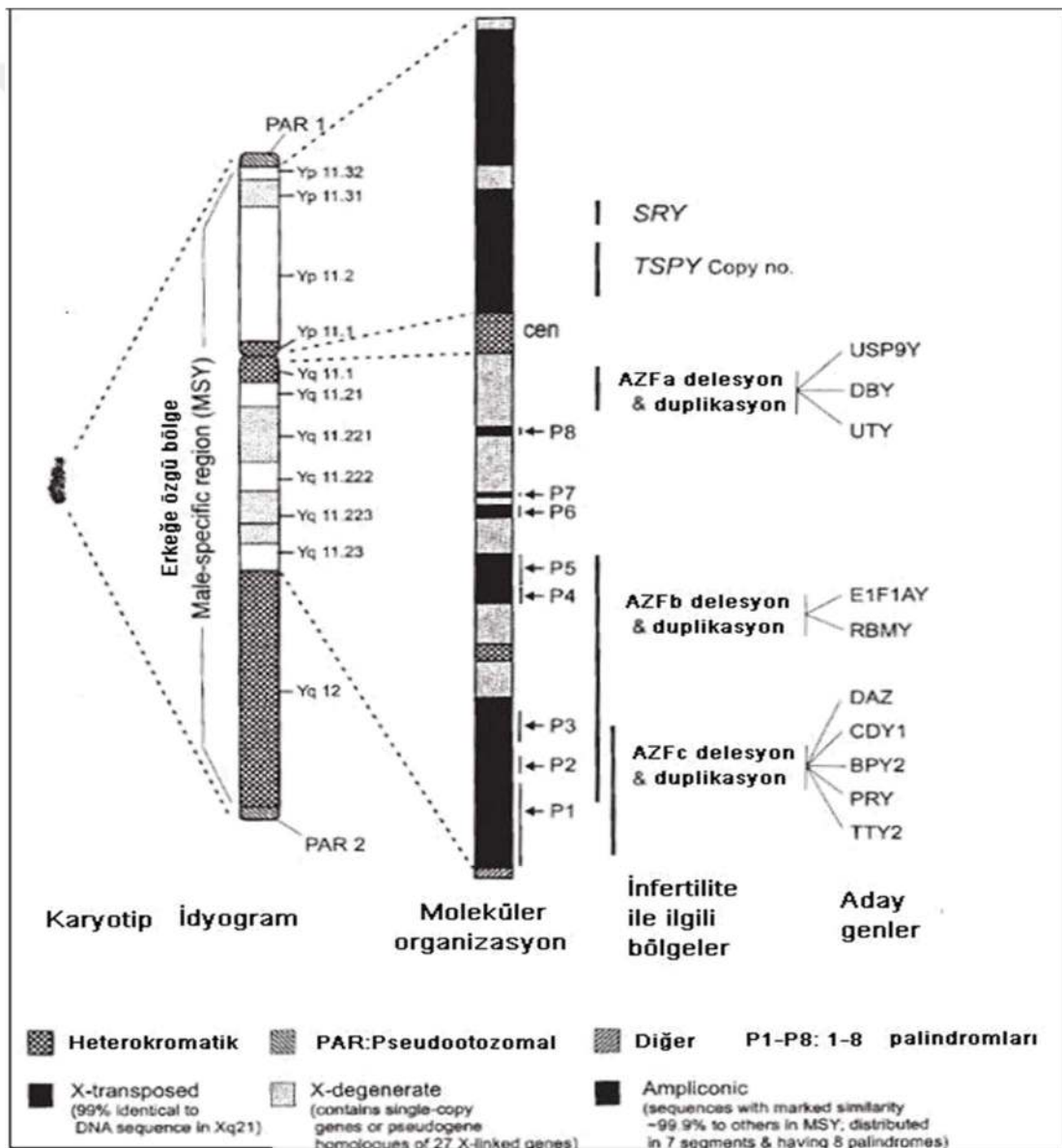
Y kromozomunu bazı araştırmacılar psödootozomal sınır bölgesi (*PABY*), p kolundaki perisentrik bölge, proksimal q kolda görülen ökromatik bölge (*DYS1*), distal q kolda olan heterokromatik bölge (*DYZ1*) ve önemli *DYZ3* bölgesi diye 5'e ayırmışlardır. Y kromozomunun yaşamını sürdürmesi ve çoğalmasında, *DYZ3* bölgesi sentromerik zincirleri ihtiva ettiği için çok önemlidir.

Y kromozomunun spermatogenez ve fertilite üzerindeki etkisi iki şekilde olmaktadır:

A) X ile Y kromozomları mayoz bölünme sırasında eşleşmekte ve böylece bölünme olayı gerçekleşmektedir. Bu eşleşmenin gerçekleşmemesiyle, mayoz bölünme daha ileri safhalara geçmediği için spermatogenez engellenir.

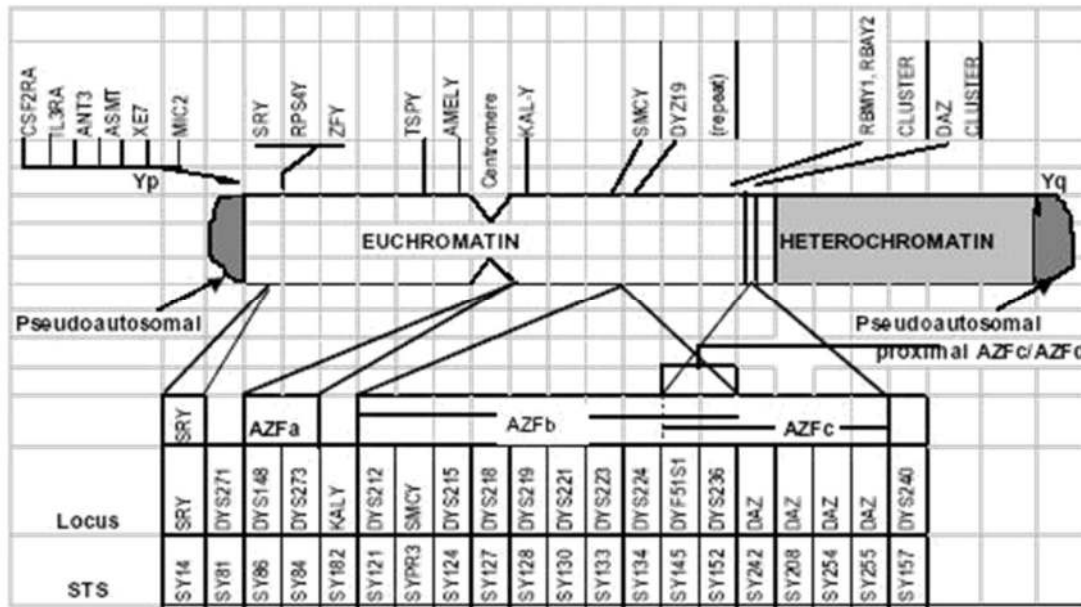
B) Spermatogenez, Y kromozomu q kolundaki gen bölgelerinde oluşan delesyon veya değişiklikler ile genlerin işlevlerini kaybetmesi sonucunda negatif olarak etkilenir. İnfertilite yukarıdaki her iki durumda da sperm sayısında görülen azalma (azospermi ve oligospermi) sebebiyle meydana gelmektedir (91).

bölgenin mikrodelsiyonları azospermi veya ileri derecede oligospermi özellikleri taşıyan erkek birey infertilitesinden sorumlu olup testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve ICSI (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection) ile yeni jenerasyona geçebilir (92,93,96). 1996 yılında 370 azospermik veya ileri derecede oligospermik olan erkek DNA'larını araştıran Vogt ve ark. *Yq11* kısmında 5. ve 6. aralığa yayılan 3 değişik bölge buldular. Bu mikrodelsiyonlar, oluştukları spesifik bölgeye göre *AZF_a* (proksimal), *AZF_b* (merkezi) ve *AZF_c* (distal) diye sınıflandırılırlar (10,97) (Şekil 3.7). Bazı kaynaklarda *AZF_b* ve *AZF_c* bölgeleri arasında *AZF_c* proksimal bölgesi diye de bilinen *AZF_d* bölgesi de bulunmuştur (82,85,89,98,99) (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Y kromozomunun yapısı (69).

AZFa bölgesine komşu endojen retrovirüs *HERV15*'in tespiti ve *AZFb* ve *AZFc* bölgelerini içeren *Yq* üzerindeki palindromik komplekslerin tanımlanması ile azospermik faktörün organizasyonu daha iyi anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalar *AZFb* ve *AZFc* bölgelerinin birbiri ile örtüştüğünü göstermiştir. Bunun yanında infertil erkeklerdeki prevalan mutasyonların tipleri veya genlerin kesin sayısı ile alakalı bilgilere, *AZF* ile alakalı detaylar bilinmediğinden ulaşılamaz. Benzer şekilde *Y* kromozomunda tekrar eden zincirlerle yakın ilişkide olan tekrarlayıcı DNA'ların çok sayıda olmasının rolü hala bilinmemektedir. Bu tekrarlayan kısımların kayıp ve kazançlarıyla alakalı sistematik araştırmalar, ilgili kısımların infertilite olgularında biyolojik rollerinin anlaşılmasını sağlar. (78,80,84,89,94).



Şekil 3.8. *Y* kromozomu haritası (98).

Birçok klinik çalışmalar *Y* kromozomu üzerindeki birtakım tekrarlayan elemanların yapısal organizasyonları ve biyolojik rolleri hakkındaki bilgilerimizi artırmıştır. Bu durum, *Y* kromozomunun *AZF*'yi de ihtiva eden *q* kolundaki P1-P8 palindromik komplekslerle alakalı güncel tanımlamalarla örtüşmektedir (Şekil 3.7). Spermatogenetik yetmezlik işte bu palindromik zincirlerin delesyonu yoluyla ortaya çıkar (78,80,81,83,84). *AZFb* ve *AZFc* bölgelerinin daha önce belirtildiği şekilde bağımlı ve uyumlu olduğunu, bu palindromik kompleksler ile gerçekleştirilen çok sayıdaki STS analizleri göstermiştir (69,80,84). Bunun yanında *AZFb* ve *AZFc* bölgeleri, yaklaşık 0,8 Mb büyüklüğündeki *AZFa* bölgesinden bağımsızdır. Buna

rağmen hangi genin erkek infertilitesine neden olduğu hala tam olarak bilinmemektedir. Boyutu küçük olan ve hala gösterilemeyen delesyonlarla alakalı çalışmalar insanlarda spermatogenezin düzenlenmesinde görev alan gen ailelerini ve bunların herbirinin rolünü ortaya çıkarmıştır. Yapılan analizler, azospermik erkeklerdeki Y kromozomu üzerinde *USP9Y* şeklinde nokta mutasyonu (*de novo*) olduğunu ortaya çıkarmıştır (69). Parakrin sistemi regüle eden otozomal genlerdeki veya sinyal transdüksiyonunda görev alan protoonkogen(ler)deki bozukluklar da infertiliteye yol açabilir (78,80,84,89).

Yapısal organizasyonu denetlemesi, evrimsel bir dağılım ile heterokromatini oluşturması ve tekrarlanan DNA dizileri ile alakalı birtakım sınıflara ait olası rolleri ile insan Y kromozomu ideal bir yapı sağlamaktadır. Y kromozomu; insan geniş Alu tekrarları (SINE), alfoid tekrarlar, çeşitli ek uydu zincir ailesinden oluşur. Art arda dizilmiş bir durumda, Y kromozomundaki sentromere yakın bir yerde kümelenen alfoid zincirler diğer kromozomlardakilerden kolayca ayırt edilebilir. İnsan geniş Alu tekrarları (SINE) ile genomik konsensus sonucu ortaya çıkan Alu tekrarları arasında çok az benzerlik vardır. Bununla birlikte Y LINE tekrarları farklı kromozomlarda görülenlerle aynıdır. Bu yüzden Y kromozomu Alu tekrarları ve diğer heteromorfik erkek spesifik zincirler beraber evrime uğramışlardır. Aynı olaylar bahse konu edilmese dahi cinsiyetin belirlenmesi durumunda bu tip iki zincir gösterilmiştir (78,80,84,94,100).

3.8. *DYZ1* ve *DYZ2*: Y Kromozomuna Özgü Tekrarlar

Y kromozomu üzerindeki heterokromatik ve sentromerik bölgelerde biraraya gelen tekrarların (alfoid) yanında, genomik DNA'ya ait HaeIII parçasında belli büyüklükte (2.1 ve 3.4 kb) tekrarlayan fragmanlar da görülmüştür (74,100). Bu fragmanlardan 3.4 kb'lık parçacık (*DYZ1* uydu fraksiyonu), pentamerik "5TTCCA3" tekrarlarına sahip sıralar içerir ve Y kromozomu üzerinde bu sıraların yaklaşık 800 ile 4.000 arasında kopyasının olduğu saptanmıştır. Ancak bu kopya sayıları ile Y kromozomunun normal fonksiyonları arasında herhangi bir ilişkinin varlığı, ayrıca üreme potansiyeli, spermatogenez ve erkek fertilitesinde görev alıp almadıkları tam olarak bilinmemektedir (78,80,84,100).

3.9. Erkek İnfertilitesi ve Y Kromozomu Üzerindeki Genler

Toplam 107 gen, sitogenetik haritadaki pozisyonları, sembolleri, takma adları ve giriş kodlarıyla beraber veri tabanında sıralanmışlardır. Y kromozomunun *MSY* (Y'nin erkek spesifik bölgesi) adıyla bilinen *NRY*'sinin (non-rekombine bölgesi) %95'inde en az 156 transkripsiyon ünitesi vardır ve bunların yarısı proteinleri kodladığı için kuşku ile bakılmaktadır (101). *MSY*'de 11 tanesi sadece testislerde, 12'si diğer dokularda da bulunan toplam 27 ayrı protein ve protein ailesi saptanmıştır (69,80,84,89). Testise ait gen tekrarları [otuz beş (*TSPY*), altı (*RBMY*), dört (*CDY*, *DAZ*), üç (*BPY2*), iki (*VCK*, *XKRY*, *HSFY*, *PRY*), bir (*TGIF2LY*)] Y kromozomu üzerinde mevcuttur. Sadece Y'nin tam zincir analizi ile bu kopya sayıları bulunmuştur (75). Başka bir Y kromozomunda bu sayılar aynı olmayabilir. Bu tekrarlı genlerin spermatogenetik yetmezliğe neden olan masif delesyonlar içerdiği ve *AZF* bölgesini içeren proksimal ve distal palindromik komplekslerde lokalize oldukları bulunmuştur (93). Toplamda 23 spesifik testis kopyası (*TTY1-23*) tanımlanmış, palindromik kompleksle ilgili olan ve spermatogenetik yetmezlik bulunan 3,4,5,6,9,10,13 ve 14 nolu kopyalarda delesyonlar saptanmıştır. Tanımlanan 23 spesifik kopyanın testise ait olduğu kabul edilse de yakın zamanda yapılan araştırmalarda *TTY4* testis ve prostatta; *TTY10* fetal beyin, testis ve prostatta; *TTY14* ise fetal beyin, testis ve böbrekte salgılandığı bulunmuştur (102). Ayrıca spesifik kopyalardan 1,2,6,7,8,18,19,21 ve 22'nin kodlanmamış olduğu da gösterilmiştir. Bu kopya tekrarlarından bazılarının testise ait olduğu ve fertilitiyi regüle etme rollerinin bulunduğu, ancak bazılarının önemli biyolojik etkilerinin bulunmadığı düşünülmektedir (80,84,89).

Erkeklerin yaklaşık %5-10'unda sperm üretim defektleri vardır. Sperm üretim defekti olan erkeklerin çoğunda görülen infertilite, bilinen sebeplere dayandırılmaz. Germ hücrelerinin total yokluğuna veya ileri derece oligospermiye (sperm sayısı $<1 \times 10^6/\text{mL}$) neden olan delesyonların çoğunluğu gen haritasında gösterilemez. Nadiren, ileri derece oligospermiye neden olan delesyonlar erkek çocuklarına aktarılır. Bunun yanında, delesyonların büyük bir kısmı kendiliğinden (*de novo*) gelişmekte ve infertil fenotipler herhangi bir *NRY* alleli ile beraber ortadan kaldırılmaktadır. Son araştırmalar Y kromozomunun q kolunun bir ya da diğer kısımlarındaki delesyonların idiyopatik azospermik infertillerin %10-15'inde ve oligospermik infertillerin ise %5-10'unda tanındığını göstermiştir. Azospermik ve ileri derece oligospermik infertillerin ortalama %60'ı idiyopatikdir. Y delesyonlarının sıklığının erkek popülasyonunda %0,06 olduğu düşünülmektedir (78,84,89,94,103).

3.10. Erkek Üreme Sistemi ile İlgili Genetik Bozukluklar

Azospermiye neden olan pekçok sebep vardır. Bu sebeplerin bazıları genetik nedenlere bağlı iken bazıları da hastada sonradan ortaya çıkabilir (104).

Tablo 3.5. Erkek infertilitesinin genetik nedenleri.

Tek gen defekti ile oluşan ve sperm işlevini direkt etkileyen durumlar	Kistik fibrozis geni mutasyonu (konjenital bilateral vas deferens agenezisi, %2)	
	Primer siliyer diskinezi	Usher sendromu
		Kartagener sendromu
	Noonan sendromu ve Myotonik distrofi	Noonan sendromu
		Myotonik distrofi
	Genetik endokrinopatiler	GnRH sentez/salınım bozukluğu
		FSH ile LH işlevsel bozukluğu
Androjen üretim/işlev bozukluğu		
Gen anomalileri (%10-15)	X kromozomu üzerindikiler	Kallman sendromu
		Androjen duyarsızlık sendromu
	Y kromozomu üzerindikiler (%8,2)	Y kromozom mikrolelesyonları
Kromozom anomalileri (%5,8)	Seks kromozomu sayısal anomalileri (%4,3)	46,XX erkek sendromu
		47,XYY sendromu
		Klinefelter sendromu (47,XXY)
	Otozomal (yapısal) kromozom bozuklukları (%1,5)	

3.10.1. Kromozomal bozukluklar

İnsan somatik hücreleri normal olarak 46 kromozomlu diploid hücrelerdir ve bunların 22 çifti otozomal ve 1 çifti seks kromozomu olarak bilinir. Erkeklerde bu seks kromozomu çifti X ve Y diye 2 farklı kromozomdur. Sayısal ve yapısal anomaliler diye kromozom anomalileri iki gruba ayrılır (105). Klinefelter sendromu (KS) en sık görülen sayısal kromozom anomalileri arasındadır. 47,XYY sendromu ve 46,XX erkek sendromu diğer sık görülen sayısal anomalilerdir. İnfertil erkeklerde görülen seks kromozom anomalileri otozomal kromozom anomalilerinden daha sık karşımıza çıkmaktadır. Toplumun geneliyle karşılaştırıldığında kromozomal anomaliler (%0,5) infertil erkeklerde ortalama %5,1 görülürken, azospermik erkeklerde %13,7, oligospermiklerde ise %4,6 rapor edilmiştir. Delesyon, inversiyon, duplikasyon ve translokasyonlar ise yapısal kromozom anomalilerini oluşturmaktadır (106).

3.10.1.1. Seks kromozomu bozuklukları

Klinefelter sendromu (47,XXY): Obstrüktif olmayan azospermi'nin (NOA) en çok (%10) görülen genetik nedenidir (107). Parental gametlerin mayotik fazında ayrılmaması olarak bilinen bu sendrom hastaların çoğunda varken, mitoz sırasında ayrılmama diye bilinen mozaik karyotip hastaların %10'unda gözlemlenir (Şekil 3.9) (39). Ekstra X kromozomu anne veya babadan gelebilir. XY sperm ve baba yaşının artması KS'li çocuk için risk faktörüdür. Bu karyotipteki hastalar yoğun spermatogenetik ve androjenik bozukluklar ortaya çıksa da ekstra X kromozomunun subfertilite üzerine etkisi tamamen açıklanamamaktadır. 1942 yılında Klinefelter, infertilite, jinekomasti ve hipogonadotropik hipogonadizmden meydana gelen triad ilk kez göstermiştir (108). Bundan sonra KS'nin pekçok başka özelliği ortaya çıkmıştır. Puberte olmaması veya gecikmesi, virilizasyonun eksik olması ve anükoid görünüm bu anomalinin en yoğun formunda görülmektedir. Morfolojik olarak uzun zayıf vücut yapısı, kısa bir gövde ve uzun bacaklar ile dar omuzlar bu hastalarda karakteristiktir. Puberte indüksiyonu maksadıyla testosteron replasmanı için adolesan dönemde genellikle doktora giderler. Bu hastaların dışında, androjen seviyesi puberte için yeterli olan ve erişkin döneme geçtiğinde fertilite taraması yaptıran diğer hastalarda da KS saptanmaktadır. Bu iki grubun küçük boyutlu testise (testis hacmi <8-10 mL) sahip olmaları, yüksek gonadotropin seviyesi ve azospermi tespiti şeklinde klinik olarak ortak özelliklere sahip oldukları görülmektedir.

Bazı hastalarda yardımcı üreme metodlarına ihtiyaç olmadan gebelik oluşabilse de KS hastalarının çoğunda azospermi bulunmaktadır. KS'li hastalarda santrifüje edilmiş semenin yoğun oligospermi veya kriptospermi bakımından daha dikkatlice bakılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Germinal hücre aplazisi ile beraber seminifer tübül sklerozu bu hastalardaki baskın testiküler histoloji durumudur. Bununla birlikte spermatogenez komplet küçük alanlarda görülebilir. KS hastalarında %69 civarında sperm eldesi mikrodiseksiyon gibi yeni teknikler ile başarılmaktadır (109). Bazı çalışmalarda bu hastaların çocuklarında da KS genotipi olduğu rapor edilmiştir. Bu yüzden genetik danışma, tüm KS'li hastalara uygulanacak cerrahi sperm ekstraksiyonundan önce, kendilerinin sağlık durumları ve çocuklarına etkileri yüzünden sağlanmalıdır.

Testiküler fonksiyonlardaki negatif etkileri yanında KS'nin ciddi gelişimsel, neoplastik ve metabolik etkileri de vardır. Normal popülasyona göre KS'li hastalarda meme kanseri riskinin yaklaşık olarak elli kat kadar yükselebileceği düşünülmekte ve

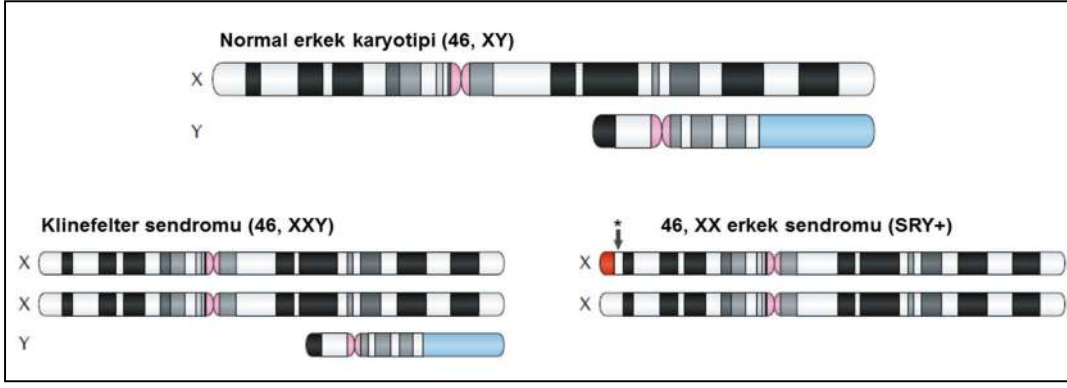
ekstragonadal mediastinal germ hücre kanseri ile Non-hodgkin lenfoma riskinin de arttığı bildirilmektedir (110). Diabetes mellitus, hiperlipidemi, obezite ve kardiyovasküler hastalıklarla birlikte görülen metabolik sendrom hipogonadizme dayalı olarak KS'li hastalarda daha yoğun görülmekte ve kardiyovasküler komplikasyonlardan ölüm ihtimali yükselmektedir (111).

46,XX erkek sendromu: Bu sendrom seks reversal sendrom adıyla bilinir ve canlı doğumda görülme oranı 1/20.000-25.000'dir (112). KS ile benzer karakteristik özellikler küçük testis boyutu, jinekomasti ve azospermi iken boyları ortalama erkekten daha kısadır ve kognitif fonksiyonları normaldir. Hastaların %80'inde, X kromozomlarından birine veya bir otozoma transloke olan Y kromozomunun p kolunda bulunan testis determinan (*SRY*) geni bipotent gonadın testis yönünde farklılaşmasına yol açmaktadır (Şekil 3.9) (39). Bu erkekler KS'li hastaların aksine *AZF_a*, *AZF_b*, *AZF_c* bölgelerinden yoksundur ve spermatogenez olmamaktadır. Mikro-TESE testine rağmen bu hastalarda sperm elde edilemediği belirtilmiştir.

47,XXY sendromu: Sağlıklı bir endokrin profilin yanında genotip normaldir ve erkek doğumlarının %0,1'inde görülmektedir. Komplet azospermi ya da oligospermi şikâyetiyle başvurulmasına rağmen spermatogenezin biraz korunduğu görülmüştür. Spontan gebelik, spermatogoniyaların sınırlı miktarında anormal genetik yapı olması ya da ICSI uygulanımı sonrası doğacak çocuklarda genetik defekt ihtimalinin yüksek olmadığı düşünülmektedir. Sperm ekstraksiyonu ya da destekleyici üreme teknikleri öncesinde bu erkeklerin genetik danışmanlık alması önerilmektedir (113).

3.10.1.2. Otozomal kromozom bozuklukları

Delesyon, inversiyon, duplikasyon veya translokasyon yapısal kromozom anomalileri olarak bilinir. Yapısal kromozom bozukluğuna neden olan translokasyonlar, sağlıklı bireylere göre infertil erkeklerde 8,5 kat, inversiyonlar 8 kat daha sık görülür (114). Taşıyıcılar normal semen parametrelerine sahip olabilirken translokasyon olan erkeklerde anormal spermiyogram bulgularına rastlanabilir (115).



Şekil 3.9. İnfertil erkeklerde karyotip analizi ile saptanabilen cinsiyet kromozom anomalileri (Kırmızı; Y kromozomunda yer değiştiren X'e bağlı psödootozomal bölgeyi gösterir. Mavi; Y kromozomunun heterokromatik bölgesini gösterir) (39).

3.10.2. Gen Bozuklukları

3.10.2.1. X kromozomu üzerindeki bozukluklar

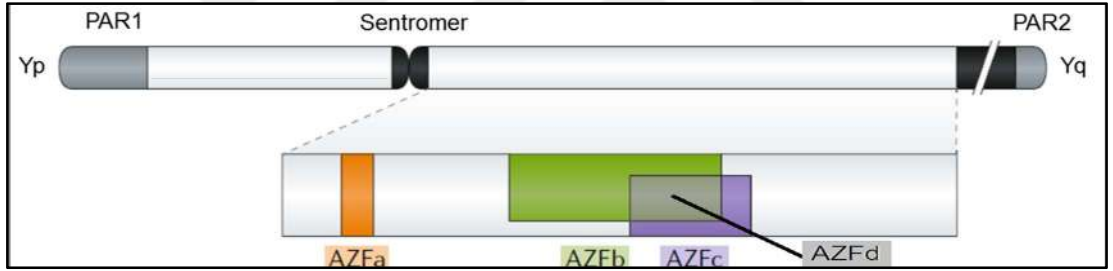
Kallman sendromu: X'e bağlı kalıtsal bozukluklar infertil erkeklerdeki en sık rastlanan bozukluklardır. X kromozomunun q kolunda bulunan *Kal* (*Xp22.3*) geninde görülecek herhangi bir mutasyon GnRH'nın hipotalamustan sekresyonunu değiştirir. Anosmi, hipogonadotropik hipogonadizm ve erkek infertilitesi bu durumun klinik yansıması olarak meydana gelmektedir. Serum FSH ve LH seviyesi, bu bireylerde çok düşük veya belirlenemeyecek seviyededir ve bu yüzden testesteron değerleri de yüksek değildir. Fenotip olarak uzun boylu olup, renal anomaliler, konjenital sağırılık, serebellar disfonksiyon, yarık damak ve kriptorşidizm de görülmektedir. FSH ya da human koryonik gonadotropin (hCG) ile hormonal muamele sonrası Kallman sendromlu birçok hasta fertil hale gelebilmektedir (116).

Androjen duyarsızlık sendromu: X kromozomundaki androjen reseptör genindeki mutasyon sonucu organlar androjene duyarsız hale gelir. Bu sendrom seçilmemiş infertil erkek popülasyonunda %2 oranındadır. Androjen duyarsızlığında cevapsızlık komplet (testiküler feminizasyon) ya da kısmi olabilir. Karyotipi 46,XY olan bireylerdeki komplet tip androjen duyarsızlığı, intraabdominal testisli ve fenotipik olarak dişi bireylere yol açar. İnternal duktal gelişim ve beraberinde eksternal genitalerin değişken androjenizasyonu sonucunda görülen geniş dağılımdaki fenotip, kısmi duyarsızlıkta görülmektedir. Sık görülen anomaliler arasında ambigüus genitalia, mikropenis ve hipospadias yer almaktadır. Puberte evresinde gonadlarda %10-22

oranında gonadoblastoma oluşma riski sebebiyle gonadektomi tavsiye edilmektedir (117).

3.10.2.2. Y kromozomu üzerindeki bozukluklar

Y kromozomu mikrolelesyonu: Bu mikrolelesyonun araştırılması endikasyonu; non-obstrüktif ve ağır azospermisi (sperm sayısı <5 milyon/mL) olan infertil erkeklere genetik danışmanlık sağlamaktır. Normal moleküler yapısını koruyan Y kromozomu, sperm üretimi ve gonadal gelişim bakımından kritik önem taşır. 60 milyon baz çifti ile Y kromozomu akrosentriktir. Y kromozomu; Yq'nun proksimal parçası, Yp ve sentromeri içeren ökromatik kısım ve Yq'nun distal parçasından oluşan heterokromatik bölge diye iki önemli bölgeye sahiptir. Ökromatik bölge normal spermatogenezin olması için çok önemli genetik lokuslara sahip iken distal Yq'nun transkripsiyonel fonksiyonu yoktur. *SRY* Yp üzerinde bulunur ve embriyonik safhada gonadların testis yönünde gelişmesini sağlar (118).



Şekil 3.10. Y kromozomu ve Azospermi faktör (*AZF*) bölgesi (39).

Spermatogenezin olmaması, Y kromozomu üzerindeki kritik bölgelerdeki delesyonlar ya da mutasyonlar sebebiyle olabilir. *AZF* olarak adlandırılan Yp üzerinde bir bölgenin normal spermatogenezde kritik etkisi olduğu infertil erkekler üzerinde yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (95).

AZFb ve *AZFc* en sık görülen delesyon tipleridir. *AZF* bölgesindeki delesyon tipleri ile bunların görülme oranları Tablo 3.6'da verilmiştir (119).

Y kromozomundaki mikrolelesyonların *AZFa*, *AZFb* ve *AZFc* diye 3 bölgede meydana geldiği kromozomal moleküler haritalama metodlarının gelişmesi ile ortaya çıkarıldı (95). 4.800 infertil erkte gerçekleştirilen bir meta-analizde, Y kromozom mutasyonları açısından tarama yapıldı ve erkek infertililerin %8,2'si ile fertil erkeklerin %0,4'ünün *AZF*'nin bir veya daha çok bölgesinde delesyon içerdiği rapor edilmiştir (120). Bu meta-analizde, Y mikrolelesyonlu vakalarda *AZFa+b+c* %4, *AZFa* %5,

AZFb+c %8, *AZFb* %16, *AZFc* %60 ve *AZF* dışı delesyonlar %6 oranında saptanmıştır. *AZF*a bölgesinde *DBY* adıyla bilinen *DDX3Y* ile *USP9Y* genlerinin spermatogenezde kritik rol oynadıkları gösterilmiştir (121). Testis histolojisinde *AZF*a mikrolelesyonu nedeniyle germ hücre aplazisi tespit edildiğinden ve mevcut literatür bilgisine bakıldığında sperm bulma şansının çok düşük olması yüzünden bu olgularda testisten sperm alma operasyonları tavsiye edilmemektedir (122). *AZFb*'de lokalize olan mikrolelesyonlar *AZF*a bölgesindeki kadar sık görülmez ve diğer lokuslardaki delesyonlarla beraber saptandığında testiste sperm bulunamaz (123).

Tablo 3.6. *AZF* geni mikrolelesyonlarının sıklığı ile yol açtıkları patolojiler.

Delesyon	Patolojinin Yeri	Oran (%)
<i>AZF</i> a	Spermin olgunlaşmasındaki protein kodlanması	3
<i>AZF</i> b	Spermin olgunlaşmasındaki protein kodlanması	9
<i>AZF</i> c	Spermatogenezdeki mRNA'nın kodlanması	79
<i>AZFb+c</i>	mRNA kodlanması + Olgunlaşma bozukluğu	6
<i>AZF</i> a+b+c	mRNA kodlanması + Olgunlaşma bozukluğu	3

Azospermik vakaların %13'ünde ve ileri derece oligospermik vakaların %6'sında rastlanan *AZFc* mikrolelesyonları en çok karşılaşılan delesyonlardır. RNA bağlayıcı proteini kodlayan ve spermatogoniada primer görülen 'Deleted in Azoospermia (*DAZ*)' geni *AZFc* bölgesinde bulunur (124). Yapılan bir araştırmada, *AZFb* ile *AZFc* arasında *AZFd* geni olduğu gösterilmiştir (98). Bununla birlikte Y kromozomu mikrolelesyonlarının çalışıldığı birçok araştırmada bu bölge bulunamamıştır (91). Testisten sperm eldesi bakımından izole *AZFc* mikrolelesyonları, azospermik hastaların %50'sinden fazlasında daha iyi prognoz göstermektedir (125). Sperm alma yöntemi ve ICSI uygulaması öncesinde çiftlerin genetik danışmanlığa başvurmaları, Y kromozomu mikrolelesyonları infertilite dışında direkt sağlık problemlerine sebep olmasa da tavsiye edilir. Bu çiftler normal fenotipli erkek çocuklara sahip olurlar, ancak Y kromozomu delesyonlu babadan gelen spermden ötürü yetişkin dönemde benzer fertilitate problemine sahip olacaklardır.

3.10.3. Sperm işlevlerini direkt etkileyen ve tek gen defekti ile oluşan sendromlar

3.10.3.1. Konjenital bilateral vas deferens yokluğu

Konjenital bilateral vas deferens yokluğu (CBAVD), klinikte en ağır formu kistik fibrozis (CF) hastalığı olan kistik fibrozis transmembran konduktans regülatör (*CFTR*) fonksiyon bozukluğunun en hafif formudur. CF otozomal resesif geçiş gösteren konjenital bir hastalık olarak bilinir ve *CFTR* genindeki mutasyonlara göre ortaya çıkar. Epididimden itibaren spermatik kord ve seminal veziküllerin oluşumu bu mutasyon ile engellenir. Azospermili erkeklerin %1,4'ünde görülen spermatik kord agenezili hastaların %85'inde CF geninde mutasyon saptanmıştır (126).

Tek taraflı veya iki taraflı vas deferens agenezisi, normal vas deferensin skrotum cildinden palpasyonla çok rahatlıkla hissedilmesinden dolayı sadece skrotal muayene vasıtasıyla anlaşılabılır. Azospermi ve beraberinde vezikülo seminalis yokluğu, ejakülata volümünü çok düşürür (0,5 mL) ve asidik semenin pH'sı (6,5) ile karakterizedir. Bu hastalarda %40 oranında böbrek anomalisi görülebildiğinden renal agenezi bakımından araştırılmalıdır. Bu hastalardan sperm elde edilmesi, spermatogenez çoğunlukla normal olduğundan perkütan veya açık cerrahi metotlarla kaput epididimden ya da testisten olabilir (127).

3.10.3.2. Primer siliyer diskinezi

Siliyalı hücrelerdeki aksonem defektlerini kapsayan çok sayıda sendrom saptanmıştır. Bu konudaki en iyi bilinenler Kartagener ve Usher sendromlarıdır (128).

Kartagener sendromu: Primer siliyer diskinezi, flagellum ve sperm motilitesi yanı sıra tüm solunum yolları ve sinüs yüzeylerini etkileyen ultrastrüktürel anomalileri de kapsayan bir sendromdur. Doktora başvuran hastalarda ilk şikâyet nadiren infertilitedir. Bu hastaların çocukluk dönemi boyunca, üst solunum yolları ve sinüslerdeki mukus hareketinin bozulması nedeniyle bronşiektazi ve sinüzit infertiliteden daha sık gelişmektedir. Kartagener sendromunun üç ana komponenti; sitüs inversus, düşük motiliteli veya hareketsiz spermiler, bronşiektazi ve kronik bronşit ile birlikte görülen infertilitedir (128).

Usher sendromu: Retinadaki fotoreseptörler ile odyovestibüler organların siliyer defektine bağlı gelişen retinitis pigmentosa ve sağırılık ortaya çıkar. Sperm motilitesinin bozulması nedeniyle de infertilite gelişir.

3.10.3.3. Noonan sendromu ile myotonik distrofi

Myotonik distrofi: Otozomal dominant geçişlidir. Yetişkinlikte en sık görülen görülen müsküler distrofi ile atrofi nedenidir. Endokrinopati ile katarakt birlikte seyreder. On dokuzuncu kromozomdaki serin-treonin-kinaz proteini genindeki CTG trinükleotidinin artması ile karakterizedir. Erkek infertilitesi, vakaların %30'unda seminifer tübüllerde hasar, sperm kapasitasyon bozukluğu ve akrozom kaybı sonucu oluşurken %80'inde atrofik testis nedeniyle görülür (129).

Noonan sendromu: Birçok ortak özellik yüzünden otozomal dominant geçişli olan Noonan sendromu (NS), erkek Turner sendromu adıyla da bilinir. NS'de dişi Turner sendromunun (71) tersine, normal 46,XY karyotipi görülür ve kalıtım otozomal dominanttır. En belirgin özellikleri yele boyun, kısa yapı, düşük ense çizgisi, kubitus valgus, pulmoner stenoz, hipertrofik kardiyomyopati ve pitozistir. Fertilite normal olsa da bu erkeklerin %77'sinde kriptorşidizm ve bununla bağlantılı şekilde spermatogenez bozukluğuyla artmış gonadotropin seviyeleri belirlenmektedir (130).

3.10.3.4. Genetik endokrinopatiler

GnRH'nin sentez ya da sekresyon bozuklukları: İdiopatik hipogonadotropik hipogonadizm (IHH), GnRH'nin normal olmayan sentez ve salınımı ya da GnRH'nin salınımı sonrası FSH ve LH'nin anatomik nedene dayanmayan düşük düzeydeki salınımı ile gelişen bozukluklar olarak bilinir. Androjen üretimi ve spermatogenez, gonadotropinler normal seviyelerde değilse yetersizdir. Bu gruba dâhil olan ve IHH ile karakterize iki hastalık; Kallman ve Prader Willi sendromları'dır. Prader Willi sendromunda; kriptorşidizm, obezite, hafif veya orta dereceli mental gerilik görülür. 15. kromozom kısa kolunda görülen mutasyon ya da delesyon (15q11q13) erkeğe babasından aktarılır veya nadirde olsa bu lokusun 2 kromozomal kopyası erkeğe annesinden de geçebilir. Tedavi için hastalara folikül stimüle edici hormonu (FSH) ve human koryonik gonadotropini (hCG) vermek gereklidir (4).

FSH ve LH fonksiyon bozuklukları: Hipofizden salgılanan her iki hormondan LH'nin inaktifleşmesine sebep olan mutasyonlar başta virilizasyon bozukluğuna yol açar. LH reseptörlerindeki mutasyonlar psödopuberte prekoks ve psödohermafroditizm şeklinde karşımıza çıkar. FSH reseptörlerindeki mutasyonlar daha az görülür (128).

Androjen sentez ve fonksiyon bozuklukları: Androjen üretiminde rol oynayan enzimlerdeki mutasyonlar infertiliteye yol açar. Üretimde rol alan toplam 5 enzimin kolesterolden testosteron sentezi yapılabilmesi için düzenli olarak işlevsel olması gerekir. Sentezde ihtiyaç duyulan ilk üç enzimin fonksiyon bozukluğuna sebep olan mutasyon konjenital adrenal hiperplazi şeklinde görülür ve bu olgularda kortikosteroidler, mineralokortikoidler ve androjenlerin sentezlenmemesi nedeniyle virilizasyon bozulur ve infertilite görülür. Üretimde görevli son iki enzimdeki mutasyon ise psödohermafroditizm veya kriptorşidizm (inmemiş testis) ile birlikte feminizan dış genitallere yol açar. Testosteron-dihidrotestosteron dönüşümü için gerekli 5-alfa redüktaz enziminde bozukluklara sebep olan mutasyon dış genital gelişiminde olumsuz etki yapar. Sperm salınımında bozukluk mevcuttur. Ayrıca androjen reseptör genindeki mutasyon, virilizasyon bozukluğu ile karşımıza çıkan bir diğer infertilite nedenidir. Bu bozukluklar androjen insensitivite (duyarsızlık) sendromları olarak adlandırılır (131).

3.10.3.5. Orak hücreli anemi

Otozomal resesif geçiş gösterir ve hemoglobinopatiler içerisinde en sık görüleni ve en karakteristik olanıdır. Hemoglobinler globin zinciri kodlayıcı genin mutasyonu sebebiyle orak biçimindedir. 11. kromozomda yer alan gendeki zincirin 6. pozisyonundaki valin aminoasidinin glutamin ile yer değiştirmesi sonucu hastalık meydana gelir. Hipotalamo-hipofizer bozukluklar, testiküler fonksiyon bozukluğu ve fazla miktarda kan transfüzyonu yapılması ile demirin gonadlarda birikmesi sonucunda klinik tablo meydana gelmektedir (132).

3.11. Genetik Danışmanlık

Genetik danışmanlık, bireyin kendisinde veya aile fertlerinden birisinde oluşabilecek genetik hastalıklar ile ilgili problemleri inceleyen iletişim süreci olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanmıştır. Genetik hastalığı olan veya hastalık gelişme riski altındaki ailelerin veya fertlerin hastalık ile ilgili bilgi edinebilmesi ve elde ettiği bilgiler doğrultusunda karar verebilmesi eğitimsel danışmanlık hizmeti ile olur. Genetik danışmanlık, ilgili konuda uzmanlaşmış doktorlar tarafından verilmelidir. Bilinen en yüksek genetik risklere sahip bireyler, genetik danışmanlık alan hastalar içerisinde yardımcı üreme metodları uygulanacak eşlerdir. Dolayısıyla genetik danışmanlık hizmeti alma ihtiyaçları açıktır.

İnfertil erkeklerde kromozom anomalilerine daha sık rastlanmaktadır. Bundan dolayı periferik kan örneğinde yapılacak kromozom analizi infertil erkeklerde rutin uygulanmalıdır. Genetik danışmanlık kromozom anomalileri ile ilgili verilmeli ve doğacak bebeklerde ortaya çıkabilecek risklerin aileye kesinlikle söylenmesi gerekmektedir. Verilen danışmanlık hizmeti tarafsız olmalı ve yapılan görüşmeler sonucunda ICSI ya da IVF (in-vitro fertilizasyon) yaptırmaya karar verebilecek düzeyde bilgilendirilmelidir (133).

Eğer erkek dengeli otozomal anomaliye sahip ise, gebe kalma başarısının düşebileceği ve düşük riskinin yükselebileceği çiftlere bildirilmelidir. Ayrıca fetusta görülecek kromozom anomalisinden dolayı mental retardasyon, çoklu konjenital anomali, yaşam süresinde kısalma ile sonuçlanabileceği ya da fetusun tamamen normal veya babasına benzer kromozom yapısına sahip olabileceği ihtimali de aileye söylenmelidir.

Eğer erkek sadece cinsiyet kromozomlarında yapısal anomaliye sahip ise, infertilite ile oluşabilecek bozukluklar ve malformasyonların sonraki nesile aktarılma olasılığı daha yüksektir. İnfertil erkek kromozomal anöplodiye sahip ise, ICSI uygulamasındaki başarının değişebileceği, anöplodisini çocuklarına aktarabileceği ve düşük yapma riski hakkında da eşlere bilgi verilmelidir. Prenatal tanı, intrastoplazmik sperm injeksiyonu ile oluşacak bir gebelikte kesinlikle tavsiye edilmelidir. FISH metoduyla embriyo taraması yapıldığında preimplantasyon tanıda şansları olduğu aileye bildirilmelidir. Ayrıca ICSI için donör kullanılarak yapılacak inseminasyon şansı da aileye tanınabilir.

ICSI uygulanmış fertlerin çocuklarında erkek infertilitesi sebebiyle cinsiyet kromozom anöplodi insidansı hafifçe (%1) artmaktadır. Bu insidans normal popülasyonda %0,14-0,19 oranındadır. İkinci trimesterde yapılan amniyosentezle elde edilecek genel %0,5'lik riske oranla %1'lik bu risk daha yüksektir. Erkek birey infertilitesi sonucunda ICSI uygulanması sonucu gelişen gebeliklerde prenatal tanıyı tavsiye etmek akla yatkındır. ICSI, diğer bir kromozom anomali ya da ailevi bir genetik faktör yoksa konjenital malformasyonlar bakımından ekstra risk oluşturmaz (133).

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1. Çalışma Alanı

Ocak 2007 ile Aralık 2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na infertilite nedeniyle yönlendirilen erkek olguların sitogenetik analiz sonuçları retrospektif değerlendirildi.

Anabilim Dalı'nın genetik tanı laboratuvarında, çalışmaya dâhil edilen her olgu için aile bilgisini kapsayan pedigriler oluşturuldu. Yapılan pedigri analizi ile çalışmaya dâhil edilen fertlerin cinsiyet, yaş, akraba evliliği olup olmadığı, sigara, alkol ve ilaç kullanıp kullanmadığı gibi kriterler değerlendirildi.

4.2. Toplanan Materyaller

Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na bağlı sitogenetik laboratuvarına infertilite ön tanısı ile yönlendirilen erkek olguların periferik venöz kanları toplandı ve karyotip analizi yapıldı.

4.3. Kullanılan Kimyasallar

- 1- Colcemide solution (Biological Industries, 816646)
- 2- F10 nutrient mixture (HAM with L-Glutamine) (Biological Industries, 752348)
- 3- Fetal bovine serumu (Gibco 41G957P)
- 4- Acetic acid (Glacial) (Riedel-de Haen)
- 5- Phytohemagglutinin M (PHA-M)
- 6- Xylol (Merck)
- 7- Methanol (Riedel-de Haen)
- 8- Heparin
- 9- Giemsa stain (Sigma)
- 10- Ethanol absolute (Riedel-de Haen)
- 11- Penicillin-Streptomycine solution (Biological Industries, 722867)
- 12- Trypsin-EDTA solution C (Biological Industries, 814619)
- 13- İzotonik solüsyon
- 14- Potassium phosphate monobasic (KH_2PO_4)
- 15- Sodium phosphate dibasic anhydrous ($\text{Na}_2\text{HPO}_4, \text{H}_2\text{O}$)
- 16- KCl
- 17- L-Glutamin solüsyonu (Biological Industries, 746245)
- 18- Steril distile su

4.4. Kullanılan Solüsyonlar

- 1- Hipotonik solüsyon (0,075 M KCl) (5,6 gr KCl + 1000 mL steril distile su)
- 2- Kolşisin (colchicine) solüsyonu (100 mL triple distile su + 40 mg colchicine)
- 3- Penicilline solüsyonu (10 mL steril distile su + 1.000.000 U Penicilline-G Potassium)
- 4- Tespit (Fiksatif) solüsyonu (1 kısım acetic acid glacial + 3 kısım metanol)
- 5- Fitohemaglutinin solüsyonu (5 mg Phytohemagglutinine M Bacto (Difco) + 5 mL steril distile su)
- 6- Streptomycine solüsyonu (10 mL steril triple distile su + 1 gr streptomycine sülfate)
- 7- Söransan tamponu (a ve b solüsyonları karıştırılıp pH=6.8'e eşitlendi):
 - a- 11,88 g Na_2HPO_4 + 1000 mL distile su
 - b- 9,08 g KH_2PO_4 + 1000 mL distile su
- 8- Giemsa boyası (95 mL distile su + 5 mL Giemsa stok solüsyonu)
- 9- Serum solüsyonu (30 mL steril distile su + TC fetal calf serum dessicated)

4.5. Kullanılan Cihazlar ile Gereçler

- 1- Etüv
- 2- Santrifüj cihazı
- 3- Distile su cihazı
- 4- Kuru hava sterilizatörü
- 5- Elektronik hassas terazi
- 6- Mikrofotografi aygıtı
- 7- Değişik çapta enjektörler ve pipetler
- 8- Mikroskop
- 9- Dikey şale
- 10- Değişik ebatta steril plastik santrifüj tüpü
- 11- Lam ve lamel
- 12- Mezür
- 13- Vorteks cihazı
- 14- pH metre
- 15- Mikropipet
- 16- Buzdolabı

Listedekiler haricinde laboratuvarında mevcut malzemeler ile gereçlerden yararlanıldı ve gerekli ortam koşulları oluşturuldu.

4.6. Kültür Vasatı

Toplanan periferik venöz kanların kültüründe gerekli solüsyonlar:

- 1- Fetal calf serum
- 2- Besiyeri ortamı (F10 (HAM) nutrient mixture)
- 3- Penisilin solüsyonu
- 4- Streptomisin solüsyonu
- 5- PHA (Phytohemagglutinin)

4.7. Periferik Venöz Kandan Kromozomların Ayrıştırılması

Çalışmamızda kromozomların periferik venöz kandan ayrıştırılmasında modifiye edilmiş makrokültür tekniği ile lenfosit hücre kültürü metodu uygulandı. Çalışmamızın aşamaları aşağıda sunulmuştur:

- 1- Steril şartlarda sıvı besiyeri vasatının 5 mL'si steril kültür tüplerine dolduruldu.
- 2- Heparinlenmiş enjektörle alınan periferik venöz kanlar kültür tüplerine 0,25 mL eklendi.
- 3- Aynı kültür tüplerine fitohemagglutinininden 0,1 mL eklenip tüp ağzı bek alevine tutularak kapatıldıktan sonra 72 saat boyunca etüvde inkübasyona bırakıldı.
- 4- İnkübasyona başladıktan 70 saat 45 dakika sonra kültür tüplerine 0,1 mL colcemid eklendi ve etüve tekrar bırakıldı.
- 5- İnkübasyon tamamlanınca (toplam 72 saat) etüvden alınan kültür tüpleri vorteksle karıştırıldıktan sonra 10 dakika süresince 1400 rpm'de santrifüj edildi.
- 6- Üstte kalan supernatant atıldı.
- 7- Geriye kalan pellet vortekslenerek hipotonik solüsyondan 10 mL tüplere eklenip 10 dakika boyunca etüvde yine inkübe edildi.
- 8- İnkübasyon sonrası etüvden çıkarılan tüpler 10 dakika boyunca 1200 rpm'de santrifüj edildi.
- 9- Üstteki supernatant atıldı.
- 10- Geriye kalan pellet yine vortekslenerek yıkama işlemi için fiksatiften tüplere 10 mL eklendi.
- 11- Fiksatif kullanılarak yapılan yıkama arka arkaya 3 kez tekrarlandı. Her yıkamayı takiben yapılan santrifüj sonrası üstteki supernatant atıldı.

12- Son santrifüj işleminden sonra tüplerin üst kısmında kalan supernatant atıldıktan sonra geriye yaklaşık 0,5 mL pellet bırakıldı.

13- Dipteki pellet iyice karıştırıldı. Alkol içinde bekletilerek temizlenen lamaların üzerine 30 cm yüksekten 2-3 damla bırakılarak yayma preparat hazırlandı.

14- Hazırlanan preparatlar 3 gün boyunca etüvde 37°C’de bekletilerek hem kurutuldu hem de yaşlandırıldı.

4.8. Preperatların Boyanması

Preparatlar kurutulup yaşlandırıldıktan sonra 15-30 saniye süresince tripsin çözeltisinde bekletildi. Preparatlar 2 kez distile su dökülerek yıkandıktan sonra %5 Giemsa boyasında 5 dak. boyunca tutuldu. Ardından iki kez daha distile su ile çalkalanarak kurutuldu.

4.9. Preperatların Değerlendirilmesi

Hazırlanan boyalı preparatların değerlendirilmesi mikroskop altında inceleme şeklinde yapıldı. Önce 10X büyütme objektif kullanılarak boyaması ve görüntüsü uygun olan preparatlar belirlendi. Sonra 100X immersiyon objektifi kullanılarak mikroskop bakışı tamamlandı ve uygun metafaz preparatları saptandı.

International System For Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) 1999-2020 kullanılarak yapılan analiz sonuçları rapor edildi. Her bir hasta örneği için kromozom analizi amacıyla 20 metafaz plağı incelendi.

4.10. PCR Analizi

4.10.1. Multipleks PCR çalışma döngüleri

1.	94°C	5 dakika	1 döngü
2.	94°C	40 saniye	40 döngü
3.	72°C	40 saniye	40 döngü

Tablo 4.1. Multipleks PCR III karışımı.

Kimyasal madde	Hacim (µL)
PCR buffer (10X)	5
dNTPs (2 mM)	5
MgCl ₂ (25 mM)	4
sY127 Sol	1
sY127 Sağ	1
sY81 Sol	1
sY81 Sağ	1
sY145 Sol	1
sY145 Sağ	1
Taq DNA polimeraz	0,3
Template DNA	3
Sd H ₂ O	26,7
Final hacim	50

Tablo 4.2. Multipleks PCR IV karışımı.

Kimyasal madde	Hacim (µL)
PCR buffer (10X)	5
dNTPs (2 mM)	5
MgCl ₂ (25 mM)	4
sY84 Sol	1
sY84 Sağ	1
BPY2 Sol	1
BPY2 Sağ	1
sY255 Sol	1
sY255 Sağ	1
Taq DNA polymerase	0,3
Template DNA	3
Sd H ₂ O	26,7
Final hacim	50

Tablo 4.3. Multipleks PCR V karışımı.

Kimyasal madde	Hacim (µL)
PCR buffer (10X)	5
dNTPs (2 mM)	5
MgCl ₂ (25 mM)	4
sY84 Sol	1
sY84 Sağ	1
Taq DNA polimeraz	0,3
Template DNA	3
Sd H ₂ O	30,7
Final hacim	50

4.11. Agaroz Jel Elektroforezi

PCR çalışması tamamlanınca elde edilen spesifik amplifikasyonlar ve PCR artefaktlarının kontrolü için agaroz jel elektroforezi uygulandı. Amplifikasyonlar için %1'lik agaroz jel hazırlanarak örnekler elektroforez işlemine alındı. %1'lik agaroz jel elde etmek için beherdeki 100 mL H₂O içerisine 1 gram agaroz jel karıştırıldı. Hazırlanan karışım manyetik karıştırıcı taşıyan ısıtıcı kullanılarak kaynatıldı. Kaynatılan H₂O ve agaroz jel karışımının sıcaklığı 50-55°C'ye düşürülüp içerisine 1 mg/µL konsantrasyonda etidyum bromid eklendi. Soğuyan agaroz jel, özel jel tabağına döküldü. Elektroforez öncesi elektroforez tankı, taraklar ve yatak iyice temizlendi. Benç üzerinde elektroforez tankının denge ayarlaması yapıldı. Dondurulan jel elektroforez tankı içine bırakıldı. Elektroforez tankının içerisine elektroforez tamponundan (1X TBE) boşaltıldı. Hazırlanan PCR ürünleri (8 µL) yükleme tamponuyla (2 µL) karıştırılıp jel üzerindeki kuyucuklara bırakıldı. Hazırlanan her jelin kuyucuklarından birine 100 bç size marker kontrol amaçlı yüklendi. Böylece yükleme işlemi tamamlanmış oldu. Elektroforez tankı üzerine elektrotlar yerleştirilip örnekler 30-45 dakika 80-100 Volt elektriğe maruz bırakılarak jel üzerinde yürütüldü. Yürütme sonrası agaroz jel UV transilluminatör ile incelenip amplifikasyon başarısı kontrol edildi ve jel fotoğraflandı.

Tablo 4.4. Kullanılan PCR primerlerine ait diziler.

Primer Adı (Lokus/STS)	Primer dizisi		Baz çifti (bp)	Bölge
	Sol	Sağ		
CDY	5' TCA TAC AAT CCA ATT GTA CTG G-3'	5' TTC TAT CCC TCG GGC TGA GCT C-3'	132	AZFc
BPY2	5' CAG CGT ATC ATA GAA AAT GT-3'	5' AGT ACT TTA TTT GCA GGT TCT G-3'	142	AZFc
RBM1	5' ATG CAC TTC AGA GAT ACG G-3'	5' CCT CTC TCC ACA AAA CCA ACA-3	800	AZFb
sY81	5' AGG CAC TGG TCA GAA TGA AG-3'	5' AAT GGA AAA TAC AGC TCC CC-3'	200	AZFa
sY82	5' ATC CTG CCC TTC TGA ATC TC-3'	5' CAG TGT CCA CTG ATG GAT GA-3'	280	AZFa
sY84	5' AGA AGG GTC TGA AAG CAG GT-3'	5' GCC TAC TAC CTG GAG GCT TC-3'	295	AZFa
sY127	5' GGC TCA CAA ACG AAA AGA AA-3'	5' CTG CAG GCA GTA ATA AGG GA-3'	282	AZFb
sY142	5' AGC TTC TAT TCG AGG GCT TC-3	5' CTC TCT GCA ATC CCT GAC AT-3'	182	AZFb
sY164	5' AAT GTG CCC ACA CAG AGT TC-3	5' TGG AAG ACC AGG ATT TCA TG-3	590	AZFb
sY145	5' CAA CAC AAA AAC ACT CAT ATA CTC G-3'	5' TTG AGA ATA ATT GTA TGT TAC GGG-3	125	AZFd
sY152	5' AAG ACA GTC TGC CAT GTT TCA-3'	5' ACA GGA GGG TAC TTA GCA GT-3'	120	AZFd
sY153	5' GCA TCC TCA TTT TAT GTC CA-3'	5' CAA CCC AAA AGC ACT GAG TA-3'	135	AZFd
sY254	5' GGG TGT TAC CAG AAG GCA AA-3'	5' GAA CCG TAT CTA CCA AAG CAG C-3'	350 380	AZFc DAZ1
sY255	5' GTT ACA GGA TTC GGC GTG AT-3'	5' CTC GTC ATG TGC AGC CAC-3'	120	AZFc DAZ2
sY277	5' GGG TTT TGC CTG CAT ACG TAA TTA-3'	5' CCT AAA AGC AAT TCT AAA CCT CCA G-3'	275	AZFc DAZ3

5. BULGULAR

Çalışmamız kapsamında Ocak 2007-Aralık 2019 tarihleri arasında primer infertilite ön tanısı alan 309 erkek olguya ait dosya kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmaya dâhil edilen olgular, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi ile Diyarbakır il merkezi ve çevre illerdeki hastanelerden Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na sevk edilen hastalardır.

Erkek infertil olguların değerlendirilmesinde sitogenetik incelemeler yapıldı. Hastaların karyotip analizi, periferik venöz kan örneklerinden lenfosit kültür inceleme yöntemleri kullanılarak incelendi. Y kromozomu üzerinde bulunan mikrodelesyonların saptanmasında kan numunelerinden DNA ayrıştırılmış olup multipleks PCR metodu çalışıldı. Bu sonuçlar anamnez ve pedigrî sonuçları göz önünde bulundurularak incelendi.

5.1. Moleküler ve Sitogenetik Bulgular

Çalışmamızdaki 309 olgudan 229'unun (%74,1) normal karyotipe (46,XY) sahip olduğu gözlenirken, 80'inde (%25,9) ise sayısal ve yapısal anomaliye sahip olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki kromozomal bozulukluklar Tablo 5.1 ve Tablo 5.2'de özetlenmiştir. Kromozomal anmalisi olan 80 olgudan 46'sında Klinefelter sendromu, ikisinde 46,XX (male) erkek sendrom, bir tanesinde 45,X (aspermi) saptanırken 31 olgunun translokasyon taşıyıcısı olduğu belirlendi. KS tanısı olan olguların tamamında azospermi saptanmış olup, yapısal anomalili olgularda ise azospermi, oligospermi veya oligoastenospermi tespit edilmiştir.

Tablo 5.1. Anormal karyotip saptanan 49 sayısal anomalili infertil bireylerdeki kromozom düzensizlikleri.

n	Karyotip
2	46, XX (male)
1	45, X
43	47, XXY
1	47, XXY (mozaik)
1	47, XXY 9qh+, 22ps+
1	47, XXY INV(9)(p1q13)

Tablo 5.2. Yapısal kromozomal anomali saptanan 31 olgunun karyotip dağılımı.

n	Karyotip
1	46, XY 9inv
1	46, XY 1qh+, 9qh+
1	46, XY, 9qh+(X2)
1	46, XY 15ps+
1	46, XY 9qh+, 15ps+
1	46, XY 13ps+
1	46, XY del(1)
4	46, XY 1qh+
2	46, XY 13ps+
1	46, XY 1qh+, 9ps+
4	46, XY 1qh+, 9qh+
1	46, XY 22ps+
1	46, XY inv(9)(p12q12)
1	46, XY inv(9)(q21p21)
1	46, XY (9qh+), (X2)
1	46, XY inv(9)(p13q13)
1	46, X del(y)(pter-q12:)
1	46, XY 14ps+, 16qh+
2	46, XY inv(9)(p13q13)
1	46, XY 22ps+
1	46, XY 15ps+
1	46, XY 1qh+, inv(9)(p13q13)



Şekil 5.1. Klinefelter sendromunun karyotipi.

Seks kromozomlarında anomalisi olan hastaların tamamında azospermi saptanırken, yapısal otozomal anomali bulunan hastalarda oligospermi ve oligoastenospermi tespit edilmiştir.

Bu çalışmadaki 309 hastaların spermiyogram incelemesinde; 275 (%89) azospermi, 21 (%6,8) oligospermi ve 13 (%4,2) oligoastenospermi saptanmıştır (Tablo 5.3). Azospermik olguların 15'inde (%4,9), oligoastenospermik olguların ise sadece 1'inde (%0,3) Y kromozom mikrolelesyonu tespit edilmiştir. Azospermi olan hastalarda Y kromozom mikrolelesyonu %5,5 oranında, toplam hastalarda ise %4,9 oranında saptanmıştır. Azospermi olan 275 hastanın 15'inde (%5,5) ve 13 oligoastenospermik hastanın 1'inde (%7,7) Y kromozom anomalisi tespit edilirken, oligospermik hastalarda ise bulunamamıştır. Y kromozom delesyonu ve sayısal anomali birlikteliği ise tespit edilmemiştir.

275 azospermik olgunun 15'inde (%5,5) ve 13 oligoastenospermik olgunun 1'inde (%7,7) Y kromozom mikrolelesyonu ve karyotip gözlenmişken, 21 oligospermik olgunun hiçbirinde Y kromozom delesyonu ve karyotip analiz incelemesi bakımından bir genetik defekt saptanmamıştır (Tablo 5.3).

Tablo 5.3. Sperm sayısına göre hastalarda saptanan Y kromozom delesyonu ve sayısal kromozomal anomalilerinin oranları.

Spermiyogram sonucu	n (%)	Y kromozom delesyonu n (%)	Sayısal kromozomal anomali n (%)	Toplam n (%)
Azospermi	275 (89)	15 (4,9)	47 (15,2)	78 (25,2)
Oligospermi	21 (6,8)	-	2 (0,6)	2 (0,7)
Oligoastenospermi	13 (4,2)	1 (0,3)	-	-
Toplam	309	16 (5,2)	49 (15,8)	80 (25,9)

Çalışmamızdaki tüm olguların yaş ortalamaları $30,93 \pm 5,87$ yıl (18-58 yaş aralığı) olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama infertilite süresi $5,58 \pm 5,08$ yıl olarak saptanmıştır (Tablo 5.4).

Tablo 5.4. Hastaların infertilite süresi ve ortalama yaş değerleri.

	Ortalama	Standart	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	30,93	5,87	18	58
İnfertilite süresi	5,58	5,08	2	25

Tablo 5.5. Akraba evliliği ile anormal karyotip arasında ilişkinin değerlendirilmesi (Ki-kare testi).

Akraba Evliliği	Anormal karyotip		p değeri
	Var	Yok	
Var	20	69	0,845
Yok	47	172	

Çalışmamızda akraba evliliği ile anormal karyotip arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,845).

Olguların infertilite etiyolojilerine göre dağılımı Tablo 5.6’da gösterilmiştir.

Tablo 5.6. Hastaların infertilite etiyolojileri.

Etiyoloji	n	(%)
İdiyopatik	273	88,4
Varikosel	35	11,3
Enfeksiyon	1	0,3
Toplam	309	100

Yapılan PCR analizi neticesinde 309 primer infertilite tanısı konulan hastaların 16’sında Y kromozom mikrolelesyonu saptanmıştır. Mikrolelesyon tespit edilen olguların pedigri tablosunda ailesel geçiş bulunamamıştır.

5.2. *AZFc*, *AZFb* ve *AZFd* Bölgelerine Özgül sY142, sY164, sY254 (DAZ3), sY153 Primerleri Multipleks PCR Bulguları

Toplam 309 hastada *AZFd*, *AZFc*, *AZFb* bölgelerine özgü sY142, sY164, sY277, sY153 primerleri ile normal fertil erkek ve kontrol (negatif) primerleri kullanıldı. Yalnızca bir hastada sY254 (*DAZ3*, *AZFc*) ile sY142 (*AZFd*) primerlerinde amplifikasyon yokluğuyla delesyon tespit edildi.

5.3. *AZFb*, *AZFb*, *AZFc* ve *AZFd* Bölgelerine Özgül sY82, RBM1, sY254, sY152 Primerleri Multipleks PCR Bulguları

AZFb, *AZFb*, *AZFc* ve *AZFd* bölgeleri için özgül olan sY82, RBM1, sY254, sY152 primerleri ile normal fertil erkek ve kontrol (negatif) primerleri kullanılarak toplam 309 hastada multipleks PCR analizi yapıldı. Yalnızca bir hastada delesyon saptandı.

5.4. *AZF_a*, *AZF_b* ve *AZF_d* Bölgelerine Özgül sY81, sY127, sY145 Primerleri Multipleks PCR ile Amplifiye Edilmiş Bulgular

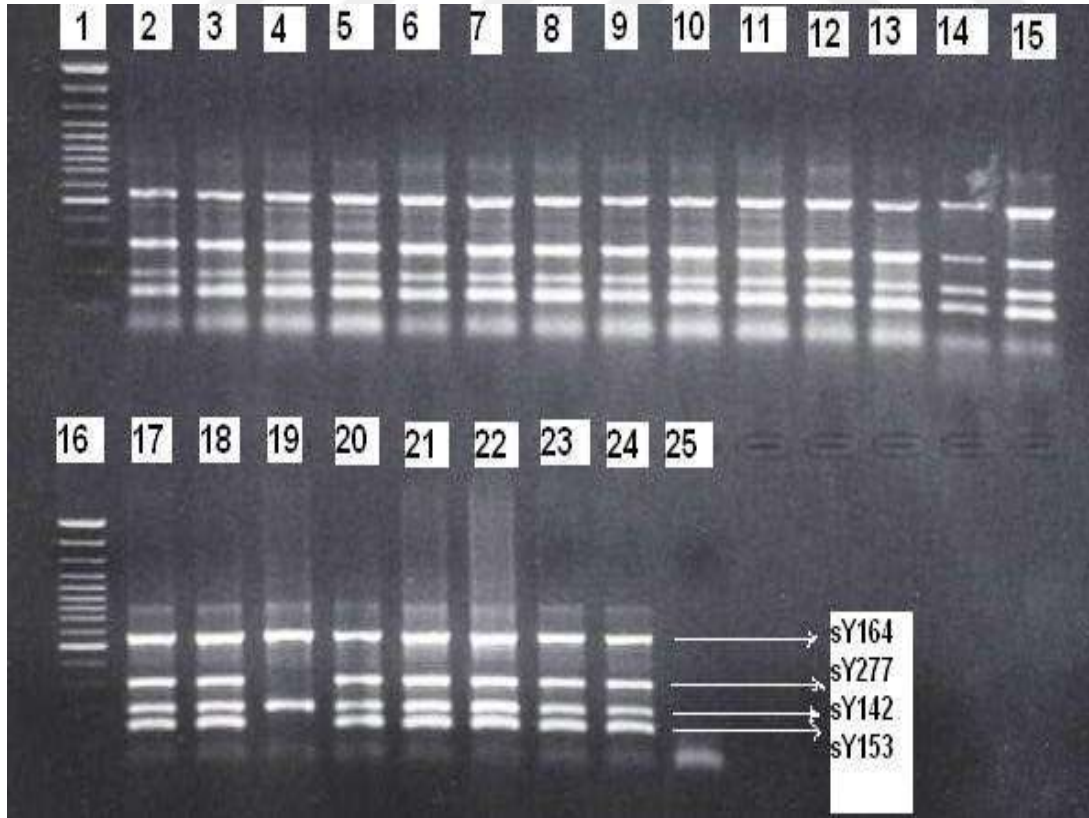
Tüm hastalarda *AZF_a*, *AZF_b* ve *AZF_d* bölgeleri için özgül olan sY81, sY127 ve sY145 primerleri ile multipleks PCR analizi yapıldı. Yalnızca iki hastada delesyon saptandı.

5.5. *AZF_a* ve *AZF_c* Bölgelerine Özgül sY84, BPY2, sY255 Primerleri Multipleks PCR ile Amplifiye Edilmiş Bulgular

Hastaların tamamında *AZF_a* ve *AZF_c* bölgeleri için özgül olan sY84, BPY2, sY255 ile normal fertil erkek ve kontrol (negatif) primerleri kullanılarak multipleks PCR çalışıldı. Altı hastada delesyon saptandı.

5.6. *AZF_c* Bölgesine Özgül CDY Primeri Multipleks PCR ile Amplifiye Edilmiş Bulgular

AZF_c bölgesi için özgül olan CDY primeri kullanılıp hedeflenen gen bölgesinin, PCR metodu ile amplifikasyonu yapıldı. Altı hastada delesyon saptandı.



Şekil 5.2. PCR tekniği ile elde edilen elektroforez görüntüsü.

6. TARTIŞMA

Primer infertilite ile ilgili yapılan araştırmalar erkek infertilitesi ile kromozomal analiz arasındaki ilişkiyi net bir şekilde göstermektedir. Çiftler arasında erkek kaynaklı infertilite, olguların yaklaşık yarısına karşılık gelmektedir. Bu olgulardaki kromozomal bozukluklar sitogenetik metodlar, genetik bozukluklar ise moleküler teknikler ile saptanmaktadır (134).

6.1. Erkek İnfertilitesindeki Kromozomal Anomali Sıklığı

İnfertil erkeklerdeki genetik defektlere birçok faktör neden olabilmektedir. Erkek infertilitesinde kromozomal etkenler büyük ölçüde rol oynadığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Kromozomal anomalilerin erkek infertilitesine neden olduğu son yıllarda yapılan çok sayıda çalışmada gözlemlenmiştir (99,135,136). Kromozom kaynaklı bozukluklar ile ilgili en kapsamlı araştırma 6.982 hastayı değerlendirmiş, kromozomal bozukluklar %5,3 oranında iken, tüm popülasyondaki oran %0,6 olarak bulunmuştur.

Böyle hastalara uygulanan operasyon ve yeni üreme metodları önerilmektedir. Bu nedenle IVF öncesi olgu ve partnerine doğum öncesi çocuk hakkında genetik danışma hizmeti veren genetikçilerin ve hekimlerinde erkek bireylerde reproduktif yetmezliğin genetik altyapısı hakkında detaylı bilgi sahibi olmaları gerekir (91,137-140).

Literatür incelendiğinde infertil erkeklerde kromozomal bozukluk sıklığı %1,6 ile %22,2 oranında değiştiği görülmektedir (72,89,99,141-146). Yaptığımız araştırmada ise sayısal ve yapısal kromozom anomalisi olan erkek infertil oranı %15,9 (80/309) olarak saptanmış ve bu sonuç literatür ile uyum içinde bulunmuştur.

Literatür incelendiğinde infertil erkek bireylerdeki kromozomal defekt sıklığının azospermi vakalarında %12,5-31 olduğu ve oligospermi olanlarda daha düşük görüldüğü (%1,76-5,8) gözlemlenmiştir (80,106,144). Bizim araştırmada gözlemlenen 309 vakada kromozomal bozukluk sıklığı azospermi olanlarda %26,54 (73/275) oligospermi olanlarda %19,04 (4/21), ve oligoastenospermi olan vakalarda %23,07 (3/13) saptanmıştır. Yüksek orandaki oligospermi sıklığının düşük olgu sayısından (n=25) kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Genetik defekt sıklığının erkek idiyopatik bireylerde, olmayanlara göre daha fazla olduğu görülmüştür (99,101,102,134,135,147-149). Bizim çalışmada vakaların infertilite etiyojisini incelediğimizde 309 vakadan 229'unun idiyopatik olduğu

(%74,1), 80'inin (%25,9) idiyopatik olmadığı ve bütün kromozom defektlerinin idiyopatik vakalar içerisinde olduğu saptanmıştır.

İnfertilite sebeplerinden en çok görülen, seks kromozomu anomalileridir. Literatüre göre seks kromozom defekti sıklığı azospermi olan erkeklerde, diğer otozomal kaynaklı anomaliler ise oligospermi olan erkeklerde daha fazla gözlemlenmiştir (80,91,106).

Bizim çalışmada infertil erkeklere uygulanan sitogenetik analizde 49 hastada tespit edilen seks kromozomu anomalilerinin tamamı azospermik bireylerde, 31 hastada tespit edilen otozomal anomalilerin ise oligospermik ve oligoastenospermik bireylerde saptanmıştır.

Azospermide en fazla gözlenen infertilite sebebi Klinefelter sendromu (KS) olarak bilinmektedir (80,103,149,150). KS tespit edilen yeni doğmuş erkek olgular içindeki sıklığı ortalama %0,2'dir (1/500) (80,151). Kromozomal çalışmalar sonucu; azospermi tanılı erkek bireylerin %11'inde ve oligospermi tanılı erkek bireylerin %0,7'sinde KS saptanmıştır (13). Van Assche ve ark. (106) inceledikleri 10.728 erkek bireyin karyotip analizi çalışmalarında 47,XXY (KS) oranının %3,5 olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı değer Kleiman ve ark. (141) tarafından yapılan araştırmada %5,5 olarak saptanmıştır. Yaptığımız araştırmada ise azospermik idiyopatik erkeklerde tespit ettiğimiz kromozom anomalilerinin KS (47,XXY), aspermi (45,X) ve 46, XX (male) oldukları görülmüştür.

KS'li erkek bireyler steril olduğu halde, mozaik veya mozaik olmayan KS'ye sahip erkek bireylerin sperm meydana getirebildiği ve bu nedenle üreyip çoğaldığı azda olsa saptanmıştır (152-154). Son zamanlarda uygulanan yöntemlerle böyle olguların bazılarında baba olma durumu öngörülebilmektedir (109,150,152-154).

İnfertil olan erkeklerde, seks kromozomu bozuklukları dışında, Robertsian translokasyon, dengeli translokasyon, inversiyon, marker kromozomlar vb. yapısal anomaliler de tespit edilmiştir (155). İnfertil erkeklerdeki translokasyonların genel popülasyona oranla görülme sıklığı oligospermik erkeklere göre daha fazladır. Bu oran toplam popülasyonda %0,012 çıkarken, oligospermik tanılı olgularda %1,9-3,1 arası değerlerde görülmektedir (106). Literatüre göre infertil erkeklerin kromozom anomali durumları Tablo 6.1'de gösterilmiştir.

Tablo 6.1. İnfertil erkek olgularda gözlenen kromozom anomali türlerinin literatür özeti.

Hasta sayısı n	Seks kromozomu anomalisi n (%)	Otozomal kromozom anomalisi n (%)	Toplam n (%)	Referans n
1000	27 (2,7)	6 (0,6)	33 (3,3)	100
2372	33 (1,4)	18 (0,7)	51 (2,1)	80
2542	176 (6,9)	40 (1,6)	216 (8,6)	101
164	3 (1,8)	1 (0,6)	4 (2,4)	103
50	3 (6)	1 (2)	4 (8)	104
72	9 (12,5)	3 (4,1)	12 (16,6)	11
220	24 (11)	12 (5,4)	36 (16,4)	105
2196	82 (3,7)	52 (2,4)	134(6,1)	106
208	2 (5,1)	5 (2,4)	7 (3,4)	2
373	3 (1,8)	9 (2,4)	12 (3,2)	58
139	4 (2,9)	2 (1,4)	6 (4,3)	107
103	6 (5,8)	4 (3,9)	10 (9,7)	37
819	50 (6,1)	17 (2,1)	67 (8,2)	71
309	49 (15,96)	31 (10,09)	80 (26,05)	Bizim

6.2. İnfertil Erkeklerdeki Y Kromozomu Mikrodelesyonu Oranları

Y kromozomu anomalilerinin erkek infertilitesindeki etkisi ilk defa 1976 yılında Tiepolo ve Zuffardi'nin 1.170 infertil erkek bireyde yapmış oldukları karyotipleme incelemesinde tespit edilmiş ve azospermik olguların 6'sının Y kromozomundaki uzun kolda (Yq) delesyon görülmüştür (95). Bu çalışma sonrasında araştırmacılar karyotip incelemelerinin yanında başka moleküler teknikleri uygulayarak infertil erkek vakalarda Y kromozom yapısını incelemeye özen göstermişlerdir. Daha sonraki araştırmalarda ise Y kromozomu PCR yardımıyla klonlanmıştır. Böylece total Y kromozomu içeren PCR belirteçlerini içeren bir harita meydana getirilmiştir (90,156-158). İnfertil erkek bireylerden elde edilen DNA ile PCR belirteçleri kullanılarak mikrodelesyonlarla ilgili araştırmalar yapılmıştır (158,159). Sonrasında binlerce erkek olgudan alınan DNA örnekleriyle mikrodelesyon için analizler yapılmıştır.

Van Golde ve ark. (160), 1 milyondan az sayıda spermi olan ve spermlerin hareketsiz olduğu 300 erkek bireyin Y kromozomunda delesyon yüzdesinin %2,7 olduğunu tespit etmişlerdir. *AZFc* bölgesinde mikrodelesyon tespit edilirken diğer *AZF* bölgesinde delesyon tespit edilmemiştir.

Kim ve ark. (161), infertil erkek 40 olguda *AZFa*, *AZFb* ve *AZFc* bölgelerinde 37 STS kullanmışlar ve Y kromozomu mikrolelesyonu analizi sonucunda toplam 8 (%20) olguda mikrolelesyon tespit etmişler, 8 tane olgunun tümünde *AZFc* mikrolelesyonu gözlemlenirken, *AZFb* mikrolelesyonu ise 5 olguda görülmüştür.

Quilter ve ark. (99), 98 tane erkek azospermik olguda yapılmış PCR incelemesinde, 3 vakada (%3) *AZFb* ile *AZFc* bölgesinde Yq mikrolelesyonu gözlemlenmişlerdir.

Thangaraj ve ark. (85), 340 erkek olgudaki PCR sonucunda 29 olguda %8,5 Y kromozom mikrolelesyonu tespit etmişlerdir. En fazla mikrolelesyon *AZFc* bölgelerinde (%82,8) çıkmıştır. Diğerleri ise *AZFb* (%55,2) ile *AZFa* bölgesinde (%24,1) bulunmuştur.

Sargın ve ark. (91) 48'i azospermili erkek hasta ve 13'ü oligospermili erkek hasta toplamda 61 infertilite tanılı erkek birey içinden 2 olguda Y kromozomu delesyonu (%3,3), *AZFa*, *AZFb* ve *AZFc* bölgelerinde mikrolelesyon tespit etmişlerdir. Türkiye içerisinde başka bir çalışmada 71 azospermi tanılı erkek hastada yapılmış Y kromozomu delesyon incelemesinde *AZF* bölgesi PCR yardımıyla incelenip 4 hastada (%5,6) mikrolelesyon tespit edilmiştir. Mikrolelesyonlar 1 olguda *AZFb* bölgesinde, diğer 3 olguda çok sayıda bölgede (*AZFb+c+d* ve *AZFa+b+c+d*) saptanmıştır.

Zhou-Cun ve ark. (149) 256 azospermi tanılı ve 102 oligospermi tanılı toplamda 319 normal karyotipli infertil erkek bireyde PCR kullanılarak yapılan Y kromozomu delesyon incelemesinde; hastaların 46'sı (%14,4) *AZF* bölgelerinde delesyon gözlemlenmiştir. Delesyon oranı, azospermi tanılı olgularda %15 ve oligospermi tanılı olgularda %13,1 olduğu görülmüştür. *AZFc* en çok mikrolelesyon tespit edilen bölge olmuştur. *AZFa* mikrolelesyonları ise yalnızca azospermi tanılı olgularda görülmüştür.

Bizim çalışmamızda 275'i azospermi (%88,9), 21'i (%6,8) oligospermi ve 13'ü (%4,2) de oligoastenospermi olmak üzere toplamda 309 infertilite tanılı erkek bireyde multipleks PCR analiz yöntemiyle Y kromozomu mikrolelesyonu ve sitogenetik metodlarla kromozom anomalileri incelendi. Olguların etiyolojilerine bakıldığında %74,1'i (229/309) idiyopatik, %25,9'u (80/309) anidiyopatik çıktı. Bizim çalışmamızda 6 olguda sadece *AZFb* bölgesinde, 7 olguda sadece *AZFc* bölgesinde, 1 olguda sadece *AZFd* bölgesinde, 1 olguda *AZFa*, *AZFb* ve *AZFc* bölgelerinde, 1 olguda ise *AZFc* ve *AZFd* bölgelerinde mikrolelesyon saptanmıştır.

Azospermik 15 olgu ve oligoastenospermik 1 olguda Y kromozom delesyonuna rastlandı. Oligospermik olgularda delesyon görülmedi. Yq delesyon oranı azospermiklerde %5,45 (15/275), oligoastenospermiklerde %7,7 (1/13) toplamda bu oranın %5,18 (16/309) olduğu tespit edildi. Bizim çalışmamızda kromozomal bozuklukların yüzde %25,9 (80/309) olduğu görüldü.

Farklı ülkelerde yapılmış olan araştırmalarda; *AZFa*, *AZFb*, *AZFc* ve *AZFd* mikrolelesyonlarına dair değişik oranlar görülmüştür (Tablo 6.2). Azospermi tanılı olan erkek olgularda mikrolelesyon oranı, oligospermik olanlardan daha çoktur. Y mikrolelesyonlu azospermik bireylerin %7,6'sı kadarı *AZFc* bölgesine aittir, diğerlerinde ise *AZFb* bölgesinde görülmüştür.

Literatürdeki çalışmaların bazılarında kromozomal anomalilerle birlikte Yq mikrolelesyonlarını bir arada bulunduran olgularda bulunmaktadır (89,144). Fakat bizim yaptığımız çalışmada bu olgularla karşılaşmamıştır.

Önceleri Y kromozom mikrolelesyonlarının *de novo* olduğu ve paternal geçmeyeceği kabul görse de, yeni çalışmalar ile birlikte paternal geçişin olacağı ile alakalı fazla miktarda olgu kayıtlara girmiştir. Bununla alakalı olarak Chang ve ark. tarafından 1999 yılında yapılan çalışma mevcuttur (162). Azospermili baba tarafından 4 infertil oğluna DAZ mikrolelesyonu geçişi saptanmıştır. Daha sonra yapılan araştırmalarda paternal dikey geçişler tespit edilmiştir (101,138-140,156).

Erkek infertilitesi tedavileri arasında ICSI iyi bir yöntemdir. Y kromozom kalıtımı daima paternal geçer, bundan dolayı kısmi Y kromozom mikrolelesyonu olan erkek bireyler yardımcı üreme yöntemleri yardımıyla benzer genetik hasar taşıyıcısı olan erkek çocuk sahibi olabilirler. Bu sebeple normalde yeni dölle aktarılmayan delesyonlar, ICSI yöntemiyle yeni dölle geçebilir. Delesyonu paternal olarak alan erkek çocuklar aynı infertilite sorununu yaşayabilecektir (101,137-139,163). Çiftlere verilen genetik danışmayla delesyon taşıyıcısı eşlerin birçoğu (%21) ICSI'den vazgeçmektedir (160).

Yaptığımız çalışmada Y kromozomu mikrolelesyonu tespit ettiğimiz 16 olgunun babasının Y delesyonu incelemesinde herhangi bir şekilde mikrolelesyona rastlanılmamış ve mikrolelesyonun *de novo* olduğu görülmüştür.

Tablo 6.2. Literatürdeki Y kromozomu mikrolelesyon yüzdeleri.

Olgu sayısı n	Spermiyograma göre olgu sayısı n		Mikrolelesyon sıklığı n(%)		Toplam n (%)	Referans n
	A	O	A (%)	O (%)		
89	89	-	12 (13,5)	-	12 (13,5)	112
60	50	10	10 (15,3)	1 (10)	11 (18,3)	85
98	51	47	1 (2)	3 (6,4)	4 (4,1)	69
33	19	14	4 (21)	2 (14,3)	6 (18,2)	126
38	16	22	6 (37,5)	5 (22,7)	11 (29)	10
148	106	142	4 (3,8)	3 (7,1)	7 (4,7)	72
168	74	94	2 (2,7)	3 (3,2)	5 (2,9)	129
81	51	30	10 (19,6)	4 (13,3)	14 (17,3)	130
180	55	135	19 (34,5)	21(15,6)	40 (22,2)	84
153	128	28	7 (5,4)	1 (3,6)	8 (6)	11
134	66	53	3 (4,7)	-	3 (2,2)	131
128	57	71	5 (8,8)	4 (5,6)	(7)	116
373	49	324	1 (2)	2 (0,6)	3 (0,8)	58
139	25	84	4 (16)	1 (1,2)	5 (3,6)	107
103	60	43	3 (5)	2 (4,7)	5 (4,9)	133
60	29	31	2 (6,9)	2 (6,5)	4 (6,7)	63
340	340	-	28 ((,5)	-	28 ((,5)	24
272	134	138	26 (19,4)	21(15,2)	47 (17,4)	87
334	218	116	18 (8,3)	12 (10,3)	30 (9,0)	83
180	54	126	6 (11,1)	2 (1,6)	8 (4,4)	20
98	45	43	29	30,5	16	138
177	71	106	6 (8,5)	-	6 (3,4)	19
143	63	80	14 (22,2)	7 (8,75)	21 (14,7)	139
358	256	102	15	13,1	5,25	91
309	236	21	15 (6,3)	1 (4,7)	16 (6,7)	Bu çalışma

A: azospermik; O: oligospermik.

Araştırmalarda ICSI yöntemiyle sahip olunan erkek çocuklarda %9,4 sıklığında Y kromozomu mikrolelesyonları saptanmıştır. Bundan dolayı yüksek seviyede oligospermi ve azospermi tanılı erkek bireylerin yardımcı çoğalma metodlarını düşünmeden önce Y mikrolelesyonu analizleri yaptırılmaları yararlı

olacaktır (101,137,139,140). ICSI uygulaması yapılan kontrol grubuyla (n=239) Y delesyonlu grup (n=19) karşılıklı değerlendirildiğinde Y delesyonlu erkek grubunda döllemedeki sıklığın ve kaliteli embriyo gelişiminin ciddi oranlarda az olduğu gözlemlenmiştir (160).

Literatür araştırmasında Yq mikrolelesyonu sıklığı %0,6-55 arası değişen oranlarda görülmüştür (78). Buradaki farkın sebepleri; etnisite, vaka seçimindeki kriterler ve metot özelliklerinin farklı olmasıdır (164). Mikrolelesyon oranını belirleyen başka etkenler ise kullanılmakta olan primerin uygunluğu ile çalışmaya dâhil edilen olgu sayıdır (165). Çalışmalarda infertil erkek vakalarda Yq delesyonlarını ve değişik sayıda aday genlerdeki mikrolelesyonu saptamak için değişik sayılarda primerler kullanılmıştır (101). Kleiman ve ark. (141) azospermi ve oligospermi tanılı vakalarda kan hücrelerinde DNA, semen ve yanak hücrelerinde Y kromozomu mikrolelesyonlarını çalışmışlardır. Başka dokulardaki DNA'nın delesyon oranlarının da değiştiği tespit edilmiştir.

7. SONUÇ

Bu çalışma Ocak 2007-Aralık 2019 tarihleri arasında en az bir yıl evli olup düzenli cinsel birlikteliğin olmasına karşın çocuğu olmamış ve azospermi, oligospermi ve oligoastenospermi ön tanılı 309 infertil erkek bireyi incelemektedir. Araştırma gurubumuzdaki 309 infertilite ön tanılı erkek bireyler Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastaneleri ve çevre hastanelerden anabilim dalımıza yönlendirilmiştir. Hastalara ilk önce sitogenetik analizleri daha sonra periferik kanlarından lenf kültürü yöntemiyle karyotipleme analizleri yapılmış olup sonuçları değerlendirilmiştir. Y kromozomu mikrodelsiyon analizleri için hastalardan alınan periferik venöz kanlardan genomik DNA izolasyonları yapılmış ve hedef primerler aracılığı ile multipleks PCR yöntemi uygulanarak bulunan amplifikasyon sonuçları da birlikte incelenmiştir. Bunun yanında pedigrideki bilgiler ve anamnez bilgileri de bir arada incelenmiştir. Elde edilen veriler literatürlerle karşılaştırılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen 309 olguda, %74 (n=229) oranında normal kromozom dizilişi ve %16 (n=80) oranında kromozomal anomali gözlemlenmiştir. Toplamda 80 kromozom anomalisi bulunan hastaların %39'u (n=31) otozom kaynaklı iken %61'i (n=49) seks kromozomu anomalilerinden oluşmaktadır.

Karyotip analizi ışığında, otozomal kaynaklı anomali vakalarında en çok translokasyon kaynaklı anomali çeşitleri gözlemlenmiş (n=31), seks kromozomu anomalisi çeşitlerinde ise en fazla 47,XXY (n=46) gözlemlenmiştir. Karyotipleme analiz sonucunda en fazla KS anomalisi gözlemlenmiştir. Bu retrospektif çalışmamızda tespit edilen anomaliler ve sıklığının literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Sitogenetik analiz sonucu infertil hastalarda yapılan bu tespitler, erken tanı ve tedavi ile bu olguların hayat standartlarını artıracaktır. Bu nedenle erken (çocukluk veya adölesan) dönemde hastaların kromozom analizine yönlendirilmeleri önemlidir. Sitogenetik analiz infertil olan bireylerde klinik tanıyı doğrulamak için en yararlı yaklaşımlardan biridir. Bu çalışmamızda sayısal ve yapısal kromozom anomalisine sahip bireylerin sayılarının birbirine yakın olduğu tespit edilmiştir.

Bu retrospektif çalışmamızdan elde edilen bulgular, erkek infertilitesi tanısı alan olgular bakımından Diyarbakır ve çevresinde sitogenetik veri kütüphanesi oluşturmak için önemli bir veri kaynağı oluşturacaktır.

8. KAYNAKLAR

1. Comhaire FH, World Health Organization, Task Force on the Diagnosis and Treatment of Infertility. Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility. Oxford; Melbourne: Blackwell Scientific; 1987.
2. Spira A. Epidemiology of human reproduction. Hum Reprod Oxf Engl. 1986;1(2):111-5.
3. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. J Urol. 1989;142(1):62-5.
4. Shah K, Sivapalan G, Gibbons N, Tempest H, Griffin D. The genetic basis of infertility. Reproduction. 2003;126:13-25.
5. Thoma ME, McLain AC, Louis JF, King RB, Trumble AC, Sundaram R, vd. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. Fertil Steril. 2013;99(5):1324-1331.e1.
6. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, vd. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009*. Fertil Steril. 2009;92(5):1520-4.
7. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, vd. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Fertil Steril. 2017;108(3):393-406.
8. Pathak UI, Gabrielsen JS, Lipshultz LI. Cutting-Edge Evaluation of Male Infertility. Urol Clin North Am. 2020;47(2):129-38.
9. Fainberg J, Kashanian JA. Recent advances in understanding and managing male infertility. F1000Research. 2019;8:670.
10. Katz DJ, Teloken P, Shoshany O. Male infertility – The other side of the equation. Aust Fam Physician. 2017;46(9):641-6.
11. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction. Springer Science & Business Media; 2010. 630 s.
12. EAU Guidelines: Male Infertility | Uroweb [İnternet]. [a.yer 30 Mayıs 2021]. Erişim adresi: <https://uroweb.org/guideline/male-infertility/>
13. Gumus E, Kati B, Pelit ES, Ordek E, Ciftci H. A different look at genetic factors in individuals with non-obstructive azoospermia or oligospermia in our

research study: To whom, which threshold, when, in what way? *Rev Int Andrología*. 2021;19(1):41-8.

14. Heller CG, Clermont Y. Spermatogenesis in Man: An Estimate of Its Duration. *Science*. 1963;140(3563):184-6.

15. Öberg K, Fugl-Meyer AR, Fugl-Meyer KS. On categorization and quantification of women's sexual dysfunctions: An epidemiological approach. *Int J Impot Res*. 2004;16(3):261-9.

16. Tur-Kaspa I, Maor Y, Levran D, Yonish M, Mashiach S, Dor J. How often should infertile men have intercourse to achieve conception?*. *Fertil Steril*. 1994;62(2):370-5.

17. Werner CA. Mumps orchitis and testicular atrophy; a factor in male sterility. *Ann Intern Med*. 1950;32(6):1075-86.

18. Nudell DM, Monoski MM, Lipshultz LI. Common medications and drugs: how they affect male fertility. *Urol Clin North Am*. 2002;29(4):965-73.

19. Abalovich M, Levalle O, Hermes R, Scaglia H, Aranda C, Zylbersztein C, vd. Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis and Seminal Parameters in Hyperthyroid Males. *Thyroid*. 1999;9(9):857-63.

20. Sexton WJ, Jarow JP. Effect of diabetes mellitus upon male reproductive function. *Urology*. 1997;49(4):508-13.

21. Sønksen J, Biering-Sørensen F. Fertility in Men with Spinal Cord or Cauda Equina Lesions. *Semin Neurol*. 1992;12(02):106-14.

22. Nalesnik JG, Sabanegh ES, Eng TY, Buchholz TA. Fertility in Men After Treatment for Stage 1 and 2A Seminoma: *Am J Clin Oncol*. 2004;27(6):584-8.

23. Ra C, M S. Cancer and male factor infertility. *Oncol Williston Park N* [Internet]. Nisan 1998 [a.yer 30 Mayıs 2021];12(4).

Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9575528/>

24. Rueffer U, Breuer K, Josting A, Lathan B, Sieber M, Manzke O, vd. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. *Ann Oncol*. 2001;12(9):1307-11.

25. Künzle R, Mueller MD, Hänggi W, Birkhäuser MH, Drescher H, Bersinger NA. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril*. 2003;79(2):287-91.

26. Sofikitis N, Miyagawa I, Dimitriadis D, Zavos P, Sikka S, Hellstrom W. Effects of Smoking on Testicular Function, Semen Quality and Sperm Fertilizing Capacity. *J Urol*. 1995;154(3):1030-4.
27. Pasqualotto FF, Sharma RK, Potts JM, Nelson DR, Thomas AJ, Agarwal A. Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Urology*. 2000;55(6):881-5.
28. Robins JC, Carson SA. Female Fertility: What Every Urologist Must Understand. *Urol Clin North Am*. 2008;35(2):173-81.
29. Liu L. Chapter 1 - Applied Anatomy of the Scrotum and its Contents. İçinde: Yang J, editör. *Scroscopic Surgery* [Internet]. Academic Press; 2019 [a.yer 03 Haziran 2021]. s. 1-8.
- Erişim adresi:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128150085000017>
30. Ductus deferens [Internet]. *Encyclopedia Britannica*. [a.yer 03 Haziran 2021]. Erişim adresi: <https://www.britannica.com/science/ductus-deferens/additional-info>
31. Ates Y, Kilciler G, Bedir S, Aslan M, Kilciler M, Tuzun A, vd. Large vesicula seminalis cyst: a very rare cause of constipation and male infertility. *Kaohsiung J Med Sci*. 2007;23(6):318-20.
32. Verze P, Cai T, Lorenzetti S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nat Rev Urol*. 2016;13(7):379-86.
33. Pask A. The Reproductive System. İçinde: Wilhelm D, Bernard P, editörler. *Non-coding RNA and the Reproductive System* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2016 [a.yer 30 Mayıs 2021]. s. 1-12. (Advances in Experimental Medicine and Biology; c. 886).
- Erişim adresi: http://link.springer.com/10.1007/978-94-017-7417-8_1
34. She Z-Y, Yang W-X. Molecular mechanisms involved in mammalian primary sex determination. *J Mol Endocrinol*. 2014;53(1):R21-37.
35. Biason-Lauber A. The Battle of the Sexes: Human Sex Development and Its Disorders. İçinde: Piprek RP, editör. *Molecular Mechanisms of Cell Differentiation in Gonad Development* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [a.yer 30 Mayıs 2021]. s. 337-82. (Results and Problems in Cell Differentiation; c. 58).
- Erişim adresi: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-31973-5_13
36. Makiyan Z. Studies of gonadal sex differentiation. *Organogenesis*. 2016;12(1):42-51.

37. P A A, Krishan K. Embryology, Sexual Development. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [a.yer 30 Mayıs 2021]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557601/>
38. Roly ZY, Backhouse B, Cutting A, Tan TY, Sinclair AH, Ayers KL, vd. The cell biology and molecular genetics of Müllerian duct development. WIREs Dev Biol [Internet]. Mayıs 2018 [a.yer 30 Mayıs 2021];7(3). Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wdev.310>
39. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. Nat Rev Urol. 2018;15(6):369-84.
40. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, vd. World Health Organization reference values for human semen characteristics*†. Hum Reprod Update. 2010;16(3):231-45.
41. World Health Organization, editör. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010. 271 s.
42. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. Clinics. 2011;66(4):691-700.
43. Honig SC, Lipshultz LI, Jarow J. Significant medical pathology uncovered by a comprehensive male infertility evaluation**Presented at the conjoint meeting of The American Fertility Society and the Canadian Fertility and Andrology Society, Montreal, Quebec, Canada, October 11 to 14, 1993. Fertil Steril. 1994;62(5):1028-34.
44. Sigman M, Jarow JP. Endocrine evaluation of infertile men. Urology. 1997;50(5):659-64.
45. Krausz C. Male infertility: Pathogenesis and clinical diagnosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25(2):271-85.
46. Eisenberg ML, Sundaram R, Maisog J, Buck Louis GM. Diabetes, medical comorbidities and couple fecundity. Hum Reprod. 2016;31(10):2369-76.
47. Kasturi SS, Tannir J, Brannigan RE. The Metabolic Syndrome and Male Infertility. J Androl. 2008;29(3):251-9.
48. Kolettis PN, Sabanegh ES. Significant Medical Pathology Discovered During A Male Infertility Evaluation. J Urol. 2001;166(1):178-80.
49. McGriff SC, Lo EM, Hotaling JM, Pastuszak AW. Optimal Endocrine Evaluation and Treatment of Male Infertility. Urol Clin North Am. 2020;47(2):139-46.

50. Sussman EM, Chudnovsky A, Niederberger CS. Hormonal Evaluation of the Infertile Male: Has It Evolved? *Urol Clin North Am.* 2008;35(2):147-55.
51. Wein AJ, Kavoussi LR, Campbell MF. *Campbell-Walsh urology.* Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012.
52. Trummer H, Ramschak-Schwarzer S, Haas J, Habermann H, Pummer K, Leb G. Thyroid hormones and thyroid antibodies in infertile males. *Fertil Steril.* 2001;76(2):254-7.
53. Smith JF, Walsh TJ, Turek PJ. Ejaculatory Duct Obstruction. *Urol Clin North Am.* 2008;35(2):221-7.
54. Matsuda T. Diagnosis and treatment of post-herniorrhaphy vas deferens obstruction. *Int J Urol.* 2000;7(s1):35-8.
55. Lahn BT. Four Evolutionary Strata on the Human X Chromosome. *Science.* 1999;286(5441):964-7.
56. Ross MT, Grafham DV, Coffey AJ, Scherer S, McLay K, Muzny D, vd. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature.* 2005;434(7031):325-37.
57. Charlesworth B. The evolution of sex chromosomes. *Science.* 1991;251(4997):1030-3.
58. Rice WR. Evolution of the Y Sex Chromosome in Animals. *BioScience.* 1996;46(5):331-43.
59. Bachtrog D, Kirkpatrick M, Mank JE, McDaniel SF, Pires JC, Rice W, vd. Are all sex chromosomes created equal? *Trends Genet.* 2011;27(9):350-7.
60. Charlesworth B, Charlesworth D. The degeneration of Y chromosomes. Charlesworth B, Harvey PH, editörler. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2000;355(1403):1563-72.
61. Presgraves DC. Sex chromosomes and speciation in *Drosophila*. *Trends Genet.* 2008;24(7):336-43.
62. Rice WR. Sex Chromosomes and the Evolution Of Sexual Dimorphism. *Evolution.* 1984;38(4):735-42.
63. Werren JH, Beukeboom LW. Sex Determination, Sex Ratios, and Genetic Conflict. *Annu Rev Ecol Syst.* 1998;29(1):233-61.
64. Page DC, Hughes JF, Bellott DW, Mueller JL, Gill ME, Larracuenta A, vd. Reconstructing sex chromosome evolution. *Genome Biol.* 2010;11(1):I21.
65. Burgoyne PS. The mammalian Y chromosome: a new perspective. *BioEssays.* 1998;20(5):363-6.

66. Bachtrog D. Y-chromosome evolution: emerging insights into processes of Y-chromosome degeneration. *Nat Rev Genet.* 2013;14(2):113-24.
67. Castillo ER, Marti DA, Bidau CJ. Sex and Neo-Sex Chromosomes in Orthoptera: A Review*. *J Orthoptera Res.* 2010;19(2):213-31.
68. Foster JW, Graves JA. An SRY-related sequence on the marsupial X chromosome: implications for the evolution of the mammalian testis-determining gene. *Proc Natl Acad Sci.* 1994;91(5):1927-31.
69. Singh AR, Vrtel R, Vodicka R, Dhaifalah I, Konvalinka D, Janikova M, vd. Y Chromosome and Male Infertility. *Int J Hum Genet.* 2005;5(4):225-35.
70. Stevanović M, Lovell-Badge R, Collignon J, Goodfellow PN. *SOX3* is an X-linked gene related to *SRY*. *Hum Mol Genet.* 1993;2(12):2013-8.
71. Lahn BT, Pearson NM, Jegalian K. The human Y chromosome, in the light of evolution. *Nat Rev Genet.* 2001;2(3):207-16.
72. Rozen S, Skaletsky H, Marszalek JD, Minx PJ, Cordum HS, Waterston RH, vd. Abundant gene conversion between arms of palindromes in human and ape Y chromosomes. *Nature.* 2003;423(6942):873-6.
73. Graves JAM. The origin and function of the mammalian Y chromosome and Y-borne genes - an evolving understanding. *BioEssays.* 1995;17(4):311-20.
74. Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, Brown LG, Minx PJ, Cordum HS, Waterston RH, vd. The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. *Nat Genet.* 2001;29(3):279-86.
75. Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, Cordum HS, Hillier L, Brown LG, vd. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature.* 2003;423(6942):825-37.
76. Marshall Graves JA. Human Y Chromosome, Sex Determination, and Spermatogenesis—A Feminist View1. *Biol Reprod.* 2000;63(3):667-76.
77. Silber SJ. Transmission of male infertility to future generations: lessons from the Y chromosome. *Hum Reprod Update.* 2002;8(3):217-29.
78. Singh AR, Vrtel R, Vodicka R, Dhaifalah I, Konvalinka D, Santavy J. Comparative Study of AZF Deletions and TSPY Gene Variation in Czech and Indian Infertile Men. *Int J Hum Genet.* 2006;6(3):209-17.
79. Bachtrog D, Charlesworth B. Towards a complete sequence of the human Y chromosome. *Genome Biol.* 2001;2(5):reviews1016.

80. Dada R, Gupta NP, Kucheria K. Cytogenetic and Molecular Analysis of Male Infertility: Y Chromosome Deletion During Nonobstructive Azoospermia and Severe Oligozoospermia. *Cell Biochem Biophys*. 2006;44(1):171-8.
81. Bor P, Hindkj J, Kolvraa S, Ingerslev HJ. Y-Chromosome Microdeletions and Cytogenetic Findings in Unselected ICSI Candidates at a Danish Fertility Clinic. *J Assist Reprod Genet*. 2002;19(5):224-31.
82. Briton-Jones C, Haines C. Microdeletions on the long arm of the Y chromosome and their association with male-factor infertility. *Hong Kong Med J*. 2000;6(2):184-9.
83. Ferlin A. The human Y chromosome's azoospermia factor b (AZFb) region: sequence, structure, and deletion analysis in infertile men. *J Med Genet*. 2003;40(1):18-24.
84. Raicu F, Popa L, Apostol P, Cimpomeriu D, Dan L, Ilinca E, vd. Screening for microdeletions in human Y chromosome-AZF candidate genes and male infertility. *J Cell Mol Med*. 2003;7(1):43-8.
85. Thangaraj K, Gupta NJ, Pavani K, Reddy AG, Subramanian S, Rani DS, vd. Y Chromosome Deletions in Azoospermic Men in India. *J Androl*. 2003;24(4):588-97.
86. Tilford CA, Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, Rozen S, Brown LG, Rosenberg M, vd. A physical map of the human Y chromosome. *Nature*. 2001;409(6822):943-5.
87. Cooke H, Hargreave T, Elliott D. Understanding the Genes Involved in Spermatogenesis: A Progress Report. *Fertil Steril*. 1998;69(6):989-95.
88. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, Van Bergen AH, Noltén WE, Meisner L, vd. Microdeletions in the Y Chromosome of Infertile Men. *N Engl J Med*. 1997;336(8):534-40.
89. SãoPedro SL, Fraietta R, Spaine D, Porto CS, Srougi M, Cedenho AP, vd. Prevalence of Y chromosome deletions in a Brazilian population of nonobstructive azoospermic and severely oligozoospermic men. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36(6):787-93.
90. Vollrath D, Foote S, Hilton A, Brown L, Beer-Romero P, Bogan J, vd. The human Y chromosome: a 43-interval map based on naturally occurring deletions. *Science*. 1992;258(5079):52-9.

91. Sargin CF, Berker-Karaüzüm S, Manguoğlu E, Erdoğan T, Karaveli Ş, Gülkesen KH, vd. AZF microdeletions on the Y chromosome of infertile men from Turkey. *Ann Génétique*. 2004;47(1):61-8.
92. Hopps CV. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod*. 2003;18(8):1660-5.
93. Krausz C. Y chromosome and male infertility: Update, 2006. *Front Biosci*. 2006;11(1):3049-61.
94. Tse J, Yeung W, Lau E, Ng E, So W, Ho P. Deletions within the azoospermia factor subregions of the Y chromosome in Hong Kong Chinese men with severe male-factor infertility: controlled clinical study. *Hong Kong Med J*. 2000;6(2):143-6.
95. 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.
96. Simoni M. Molecular diagnosis of Y chromosome microdeletions in Europe: state-of-the-art and quality control. *Hum Reprod*. 2001;16(3):402-9.
97. Vogt PH. 8a Genetics of idiopathic male infertility: Y chromosomal azoospermia factors (AZFa, AZFb, AZFc). *Baillières Clin Obstet Gynaecol*. 1997;11(4):773-95.
98. Kent-First M, Muallem A, Shultz J, Pryor J, Roberts K, Nolten W, vd. 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;53(1):27-41.
99. Quilter CR, Svennevik EC, Serhal P, Ralph D, Bahadur G, Stanhope R, vd. Cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening of a random group of infertile males. *Fertil Steril*. 2003;79(2):301-7.
100. Kirsch S. Interchromosomal segmental duplications of the pericentromeric region on the human Y chromosome. *Genome Res*. 2005;15(2):195-204.
101. Katagiri Y, Neri QV, Takeuchi T, Schlegel PN, Megid WA, Kent-First M, vd. Y chromosome assessment and its implications for the development of ICSI children. *Reprod Biomed Online*. 2004;8(3):307-18.
102. Song N, Wu H, Zhang W, Zhuo Z, Qian L, Hua L, vd. Screening for Y chromosome microdeletions in idiopathic and nonidiopathic infertile men with varicocele and cryptorchidism. *Chin Med J (Engl)*. 2005;118(17):1462-7.

103. Ma K, Mallidis C, Bhasin S. The role of Y chromosome deletions in male infertility. *Eur J Endocrinol*. 2000;142(5):418-30.
 104. Poongothai J, Gopenath TS, Manonayaki S. Genetics of human male infertility. *Singapore Med J*. 2009;50(4):336-47.
 105. Düzcen F, Atmaca M, Çetin GO, Bağcı H. Cytogenetic studies in patients with reproductive failure: *Abnormal karyotype and reproductive success*. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82(1):53-6.
 106. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, vd. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod*. 1996;11(suppl 4):1-26.
 107. Visootsak J, Graham JM. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1(1):42.
 108. Klinefelter HF, Reifstein EC, Albright F. Syndrome Characterized by Gynecomastia, Aspermatogenesis without A-Leydigism, and Increased Excretion of Follicle-Stimulating Hormone1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1942;2(11):615-27.
 109. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of Testicular Sperm Injection and Intracytoplasmic Sperm Injection in Men with Klinefelter Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6263-7.
 110. Oates RD. The Genetic Basis of Male Reproductive Failure. *Urol Clin North Am*. 2008;35(2):257-70.
 111. Ishikawa T, Yamaguchi K, Kondo Y, Takenaka A, Fujisawa M. Metabolic Syndrome in Men with Klinefelter's Syndrome. *Urology*. 2008;71(6):1109-13.
 112. Ergun-Longmire B, Vinci G, Alonso L, Matthew S, Tansil S, Lin-Su K, vd. Clinical, Hormonal and Cytogenetic Evaluation of 46,XX Males and Review of the Literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* [İnternet]. Ocak 2005 [a.yer 02 Haziran 2021];18(8).
- Erişim adresi:
<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2005.18.8.739/html>
113. Egozcue S, Vendrell JM, Garcia F, Veiga A, Aran B, Barri PN, vd. Increased incidence of meiotic anomalies in oligoasthenozoospermic males preselected for intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet*. 2000;17(6):307-9.
 114. Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L, Dallapiccola B. Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples. *Eur J Hum Genet*. 2002;10(5):303-12.

115. Antonelli A, Gandini L, Petrinelli P, Marcucci L, Elli R, Lombardo F, vd. Chromosomal alterations and male infertility. *J Endocrinol Invest*. 2000;23(10):677-83.
116. Glover TD, Barratt CLR, editörler. Male fertility & infertility. Cambridge, UK ; New York, NY: Cambridge University Press; 1999. 271 s.
117. Ferlin A, Raicu F, Gatta V, Zuccarello D, Palka G, Foresta C. Male infertility: role of genetic background. *Reprod Biomed Online*. 2007;14(6):734-45.
118. Jönger RalfJ, Harley VincentR, Pfeiffer RudolfA, Goodfellow PeterN, Scherer G. A familial mutation in the testis-determining gene SRY shared by both sexes. *Hum Genet* [Internet]. Aralık 1992 [a.yer 02 Haziran 2021];90(4).
Erişim adresi: <http://link.springer.com/10.1007/BF00220457>
119. Fujisawa M, Shirakawa T, Kanzaki M, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Y-chromosome microdeletion and phenotype in cytogenetically normal men with idiopathic azoospermia. *Fertil Steril*. 2001;76(3):491-5.
120. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y Chromosome Microdeletions and Alterations of Spermatogenesis*. *Endocr Rev*. 2001;22(2):226-39.
121. Kamp C. Two long homologous retroviral sequence blocks in proximal Yq11 cause AZFa microdeletions as a result of intrachromosomal recombination events. *Hum Mol Genet*. 2000;9(17):2563-72.
122. Blagosklonova O. AZFa deletions in Sertoli cell-only syndrome: a retrospective study. *Mol Hum Reprod*. 2000;6(9):795-9.
123. Ma K, Inglis JD, Sharkey A, Bickmore WA, Hill RE, Prosser EJ, vd. A Y chromosome gene family with RNA-binding protein homology: Candidates for the azoospermia factor AZF controlling human spermatogenesis. *Cell*. 1993;75(7):1287-95.
124. Collier B, Gorgoni B, Loveridge C, Cooke HJ, Gray NK. The DAZL family proteins are PABP-binding proteins that regulate translation in germ cells. *EMBO J*. 2005;24(14):2656-66.
125. 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;13(12):3332-7.
126. Bertuzzo CS, Pinto W. Molecular screening of CFTR gene in Brazilian men with bilateral agenesis of the vas deferens. *Hum Fertil*. 2006;9(1):53-6.

127. Phillipson GTM. Congenital bilateral absence of the vas deferens, cystic fibrosis mutation analysis and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 01 2000;15(2):431-5.
128. Rutland J, De Iongh RU. Random Ciliary Orientation: A Cause of Respiratory Tract Disease. *N Engl J Med.* 1990;323(24):1681-4.
129. Harley HG, Rundle SA, MacMillan JC, Myring J, Brook JD, Crow S, vd. Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet.* 1993;52(6):1164-74.
130. Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child.* 1992;67(2):178-83.
131. Koşar PA, Özçelik N. Erkek infertilitesinde genetik değerlendirme. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2007;14(3):48-51.
132. Osegbe DN, Akinyanju OO. Testicular dysfunction in men with sickle cell disease. *Postgrad Med J.* 1987;63(736):95-8.
133. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril.* 1998;70(3):397-411.
134. Isidoro-García M, González-Sarmiento R, Cordero M, García-Macías C, Corrales-Hernández JJ, Miralles-García JM. [Study of AZF regions of Y chromosome in males with idiopathic infertility. Analysis of two methods of molecular diagnosis]. *Med Clin (Barc).* 2005;125(19):731-3.
135. Foresta C, Ferlin A, Garolla A, Rossato M, Barboux S, De Bortoli A. Y-chromosome deletions in idiopathic severe testiculopathies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(4):1075-80.
136. Qureshi SJ, Ross AR, Ma K, Cooke HJ, Intyre MA, Chandley AC, vd. Polymerase chain reaction screening for Y chromosome microdeletions: a first step towards the diagnosis of genetically-determined spermatogenic failure in men. *Mol Hum Reprod.* 1996;2(10):775-9.
137. Girardi SK, Mielnik A, Schlegel PN. Submicroscopic deletions in the Y chromosome of infertile men. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1997;12(8):1635-41.
138. Calogero AE, Garofalo MR, Barone N, Longo GA, De Palma A, Fichera M, vd. Spontaneous transmission from a father to his son of a Y chromosome microdeletion involving the deleted in azoospermia (DAZ) gene. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(7):631-4.

139. Komori S, Kato H, Kobayashi S, Koyama K, Isojima S. Transmission of Y chromosomal microdeletions from father to son through intracytoplasmic sperm injection. *J Hum Genet.* 2002;47(9):465-8.
140. Lynch M, Cram DS, Reilly A, O'Bryan MK, Baker HWG, de Kretser DM, vd. The Y chromosome gr/gr subdeletion is associated with male infertility. *Mol Hum Reprod.* 2005;11(7):507-12.
141. Kleiman SE, Yogev L, Gamzu R, Hauser R, Botchan A, Lessing JB, vd. Genetic evaluation of infertile men. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1999;14(1):33-8.
142. Chandley AC. The chromosomal basis of human infertility. *Br Med Bull.* 1979;35(2):181-6.
143. Kleiman SE, Yogev L, Paz G, Yavetz H. [The prognostic value of the site and extent of Y chromosome microdeletions on spermatogenesis]. *Harefuah.* 2002;141(2):178-80.
144. Chiang H-S, Yeh S-D, Wu C-C, Huang B-C, Tsai H-J, Fang C-L. Clinical and pathological correlation of the microdeletion of Y chromosome for the 30 patients with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Asian J Androl.* 2004;6(4):369-75.
145. de Vries JWA, Hoffer MJV, Repping S, Hoovers JMN, Leschot NJ, van der Veen F. Reduced copy number of DAZ genes in subfertile and infertile men. *Fertil Steril.* 2002;77(1):68-75.
146. 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 Geneva Switz.* 2004;15(2):199-205.
147. Cui X, Xing J, Sun J, Zhang Z, Wang X. [Analysis of Yq microdeletions in idiopathic infertile males with azoospermia and oligospermia in Shaanxi Province]. *Zhonghua Nan Ke Xue Natl J Androl.* 2005;11(3):185-8.
148. Jia Y-F, Wu A-H, Qiu Y, Qu J-Y, Song C-Z. [Azoospermia factor microdeletions in idiopathic azoospermia and severe oligozoospermia]. *Zhonghua Nan Ke Xue Natl J Androl.* 2006;12(2):108-11.
149. Zhou-Cun A, Yang Y, Zhang S-Z, Zhang W, Lin L. Chromosomal abnormality and Y chromosome microdeletion in Chinese patients with azoospermia or severe oligozoospermia. *Yi Chuan Xue Bao.* 2006;33(2):111-6.
150. Harari O, Bourne H, Baker G, Gronow M, Johnston I. High fertilization rate with intracytoplasmic sperm injection in mosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril.* 1995;63(1):182-4.

151. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark. *Hum Genet.* 1991;87(1):81-3.
152. Glander H-J. [Infertility in the Klinefelter syndrome]. *MMW Fortschr Med.* 10 2005;147(45):39-41.
153. Okada H, Goda K, Muto S, Maruyama O, Koshida M, Horie S. Four pregnancies in nonmosaic Klinefelter's syndrome using cryopreserved-thawed testicular spermatozoa. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1508.e13-16.
154. Ichioka K, Utsunomiya N, Kohei N, Ueda N, Inoue K, Terai A. Adult onset of declining spermatogenesis in a man with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril.* 2006;85(5):1511.e1-2.
155. In't Veld PA, Halley DJ, van Hemel JO, Niermeijer MF, Dohle G, Weber RF. Genetic counselling before intracytoplasmic sperm injection. *Lancet Lond Engl.* 1997;350(9076):490.
156. Vogt PH, Fernandes S. Polymorphic DAZ gene family in polymorphic structure of AZFc locus: Artwork or functional for human spermatogenesis? *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 2003;111(1):115-26.
157. Foote S, Vollrath D, Hilton A, Page DC. The human Y chromosome: overlapping DNA clones spanning the euchromatic region. *Science.* 1992;258(5079):60-6.
158. Reijo R, Lee TY, Salo P, Alagappan R, Brown LG, Rosenberg M, vd. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet.* 1995;10(4):383-93.
159. Kobayashi K, Mizuno K, Hida A, Komaki R, Tomita K, Matsushita I, vd. PCR analysis of the Y chromosome long arm in azoospermic patients: evidence for a second locus required for spermatogenesis. *Hum Mol Genet.* 1994;3(11):1965-7.
160. 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. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2001;16(2):289-92.
161. Kim SW, Kim KD, Paick JS. Microdeletions within the azoospermia factor subregions of the Y chromosome in patients with idiopathic azoospermia. *Fertil Steril.* 1999;72(2):349-53.

162. Chang PL, Sauer MV, Brown S. Y chromosome microdeletion in a father and his four infertile sons. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1999;14(11):2689-94.
163. Kremer JA, Tuerlings JH, Meuleman EJ, Schoute F, Mariman E, Smeets DF, vd. Microdeletions of the Y chromosome and intracytoplasmic sperm injection: from gene to clinic. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1997;12(4):687-91.
164. Osterlund C, Segersteen E, Arver S, Pousette A. Low number of Y-chromosome deletions in infertile azoospermic men at a Swedish andrology centre. *Int J Androl*. 2000;23(4):225-9.
165. Le Bourhis C, Siffroi JP, McElreavey K, Dadoune JP. Y chromosome microdeletions and germinal mosaicism in infertile males. *Mol Hum Reprod*. 2000;6(8):688-93.



9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	İbrahim	Soyadı	YALINKILIÇ
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu	T.C.	Tel	
E-posta			

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Dicle Üniversitesi	2011
Lisans	Dicle Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya	1998

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre
Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı	1998-2013
Öğretim Gör.	Dicle Üniversitesi	2013-2016

YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL	FCE	CAE	CPE
2015-Şubat 73,75 puan (İngilizce)						

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı (2013- bahar)	94,08067	71,09902	92,01690

**DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**DICLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR
NONINTERVENTIONAL STUDIES**

294

KARAR

Prof. Dr. Mahmut BALKAN, İbrahim YALINKILIÇ isimli araştırmacılar tarafından planlanan "2007-2020 tarihleri arasında infertilite taraması yapılan erkek hastaların kromozom analiz sonuçlarının değerlendirilmesi" başlıklı araştırmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.

Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.

DECISION

The project titled as "Evaluation of chromosom analysis results of male patients who underwent infertility screening between 2007-2020" planned by Mahmut BALKAN, İbrahim YALINKILIÇ has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.

Oturum No (Meeting number): Tarih (Date): 25.03.2021 Saat (Hour): 14:00-17:00

KURUL BAŞKANI (CHIEF) Prof. Dr. Meral ERDİNÇ

KURUL ÜYELERİ / MEMBERS

	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Meral ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
2	Prof. Dr.	Zeynep BAYSAL YILDIRIM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
3	Prof. Dr.	Zülfükar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
4	Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
5	Doç. Dr.	İbrahim KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
6	Dr. Öğretim Üyesi	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
7	Dr. Öğretim Üyesi	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	
8	Dr. Öğretim Üyesi	Gülşay AYDOĞDU	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Patoloji	
9	Dr. Öğretim Üyesi	Muhammed Akif DİNİZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
10	Avukat	Ronay TEKALP	Dicle Üniversitesi Hastaneleri	Hukuk İşleri Birimi	

2007-2020 TARİHLERİ ARASINDA İNFERTİLİTE TARAMASI YAPILAN ERKEK HASTALARIN KROMOZOM ANALİZ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLIK RAPORU

5 % BENZERLİK ENDEKSİ	5 % İNTERNET KAYNAKLARI	3 % YAYINLAR	1 % ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
------------------------------------	--------------------------------------	---------------------------	-----------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	4 %
2	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<1 %
3	Tetsuji Kadotani, Yoko Watanabe, Toshihide Saito, Tomiko Kadotani. "Chromosomal Study on Congenital Anomalies with Mental Retardation", International Journal of Human Genetics, 2017 Yayın	<1 %
4	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<1 %
5	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<1 %
6	www.ncbi.nlm.nih.gov İnternet Kaynağı	<1 %
7	Ayhan DEVİREN, İpek Mine GÜRSEL, Dilhan KURU, Yelda TARKAN ARGÜDEN et al.	<1 %