

## Obstrüktif ve Non-obstrüktif Azospermik Türk Erkeklerin Genetik Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Multisentrik Retrospektif Çalışma

Ahmet ŞALVARCI<sup>1,a</sup>, Ali Sami GÜRBÜZ<sup>2</sup>, İsmet Bilger ERİHAN<sup>3</sup>, Mehmet Ali KARAGÖZ<sup>3</sup>, Mehmet USLU<sup>3</sup>, Murat BAĞCIOĞLU<sup>3</sup>, Mehmet BALASAR<sup>4</sup>, Ali Seydi BOZKURT<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Novaferil Tüp Bebek Merkezi, KTO Karatay Üniversitesi Tıp fakültesi Medicana Hastanesi, Üroloji Bölümü, Konya, Türkiye

<sup>2</sup>Novaferil Tüp Bebek Merkezi, KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medicana Hastanesi, Kadın Doğum Bölümü, Konya, Türkiye

<sup>3</sup>Kars Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

<sup>4</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

<sup>5</sup>Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Obstrüktif, nonobstrüktif (NOA/OA) azospermik Türk erkeklerin genetik sonuçları değerlendirilecektir.

**Gereç ve Yöntem:** 2008-2018 arasında hastaların; anamnezleri, muayeneleri, hormonal değerleri, semen analizleri, kan karyotip analizleri, Y kromozom mikro delesyonları, kistik fibrozis transmembran regülatör gen mutasyonları (CFTR), skrotal renkli dopplerleri, mikro testiküler sperm ekstraksiyon ve patolojik sonuçları incelendi.

**Bulgular:** Semen volüm ortalamaları 2.2±1.5/ml, pellet (-), azospermikler. Skrotal renkli dopler ve muayende grd I-III reflü (-) varikoseller, atrofik testisler ve fenotipik stigmalar gözlemlendi. FSH 24.6±14.4 mIU/L, total testosteron 9.83±7.35 ng/ml, prolaktin 10.37±3.45 ng/mL aralığında ölçüldü. NOA/OA da genetik tanı oranı %34.4 hesaplandı. Kromozomal yapısal ve sayısal bozukluk sırasıyla %4.08 ve %19.92 iken, hem yapısal hem sayısal bozukluk oranı %1.12 idi. Karyotipler %65.5 oranında 46, XY iken, ikinci sıklıkta 47, XXY %17.9 idi. Ayrıca 46, XX/SRY (+) %1.4, 45,XO/SRY (+) %1.4 erkekler ve 47,YYY %0.3 oranında karyotipler gözlemlendi. Yapısal kromozom bozukluk 9qh (+) inversiyon %2.5 idi. Y kromozom mikro delesyon oranı %7 bulunuldu. Vas deferens yokluğu %4.48 gözlemlendi. CFTR heterozigot mutasyon taşıyıcılığı tüm seri içinde %0.84 oranında idi.

**Sonuç:** NOA/OA Türk erkeklerin etyolojik faktörleri içinde genetik tanıları büyük oranda ve farklı çeşitlilikte gözlenirken, kromozomal sayısal, yapısal ve yapısal+sayısal bozuklukların etyolojide geniş yer edindiği gözlemlendi.

**Anahtar Sözcükler:** Azospermi, Genetik, Türk Erkekleri, İnfertilite.

### ABSTRACT

#### Evaluation of Genetic Outcomes of Obstructive and Non-obstructive Azoospermic Turkish Men: A Multicentric Retrospective Study

**Objective:** To evaluate the genetic outcomes of obstructive/non-obstructive azoospermic Turkish men.

**Material and Method:** Patients underwent anamnesis, examination, hormonal values, semen analysis, blood karyotype analysis, Y chromosome microdeletions, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutation, scrotal color doppler, micro testicular sperm extraction.

**Results:** The semens were 2.2±1.5/ml, pellet (-) and azoospermic. Grade I-III reflux (-), varicoceles, atrophic testicles and phenotypic stigmas were observed. FSH, total testosterone, prolactin were measured as 24.6±14.4 mIU/L, 9.83±7.35 ng/ml and 10.37±3.45 ng/mL, respectively. The genetic diagnostic rate was 34.4%. Chromosomal structural and numerical abnormalities were 4.08 % and 19.92 %, respectively, while the structural and numerical abnormality rate was 1.12%. Karyotype 46, XY was detected at a rate of 65.5 % followed by 47, XXY as the second most frequent karyotype at 17.9 %. Moreover, karyotype 46, XX/SRY (+) was detected at a rate of 1.4%, karyotype 45, XO/SRY (+) was identified at a rate of 1.4% in males and karyotype 47, YYY was detected at a rate of 0.3 %. Structural chromosomal abnormality 9qh (+) with inversion appeared at a rate of 2.5%. Chromosomal Y chromosome microdeletion was detected as 7%. Absence of vas deference was observed as 4.48%. Heterozygous mutation carriage of CFTR was detected at a rate of 0.84% within the whole series.

**Conclusion:** While genetic diagnoses prevailed at high rate and with a different range of diversity among etiological factors in NOA/OA Turkish men, it was also noted that chromosomal numerical abnormalities and structural as well as structural/numerical abnormalities gained a major ground in etiology.

**Keywords:** Azoospermia, Genetic, Turkish Male, Infertility.

**Bu makale atıfta nasıl kullanılır:** Şalvarcı A, Gürbüz AS, Erihan İB, Karagöz MA, Uslu M, Bağcıoğlu M, Balasar M, Bozkurt AS. Obstrüktif ve Non-obstrüktif Azospermik Türk Erkeklerin Genetik Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Multisentrik Retrospektif Çalışma. Fırat Tıp Dergisi 2021; 26(1): 8-14.

**How to cite this article:** Salvarcı A, Gürbüz AS, Erihan İB, Karagöz MA, Uslu M, Bağcıoğlu M, Balasar M, Bozkurt AS. Evaluation of Genetic Outcomes of Obstructive and Non-obstructive Azoospermic Turkish Men: A Multicentric Retrospective Study. Fırat Med J 2021; 26(1): 8-14.

**E**rkek infertilitesi geniş etyolojik spekturuma sahiptir. Son 10 yılda idiyopatik erkek infertilitesinin %10-20'lik kısmı genetik ile açıklanmıştır(1). Semen ana-

lizinde ciddi oligospermi (<5 x10<sup>6</sup>/ml) ve azospermide genetik araştırma yapılması önerilir (1). Uygun asiste reprodaktif kararı vermek için, tekrarlayan intrauterin

<sup>a</sup>Yazışma Adresi: Ahmet ŞALVARCI, Novaferil Tüp Bebek Merkezi, KTO Karatay Üniversitesi Tıp fakültesi Medicana Hastanesi, Üroloji Bölümü, Konya, Türkiye  
Tel: 0332 323 5151

Geliş Tarihi/Received: 27.04.2020

e-mail: drsalvarci@hotmail.com

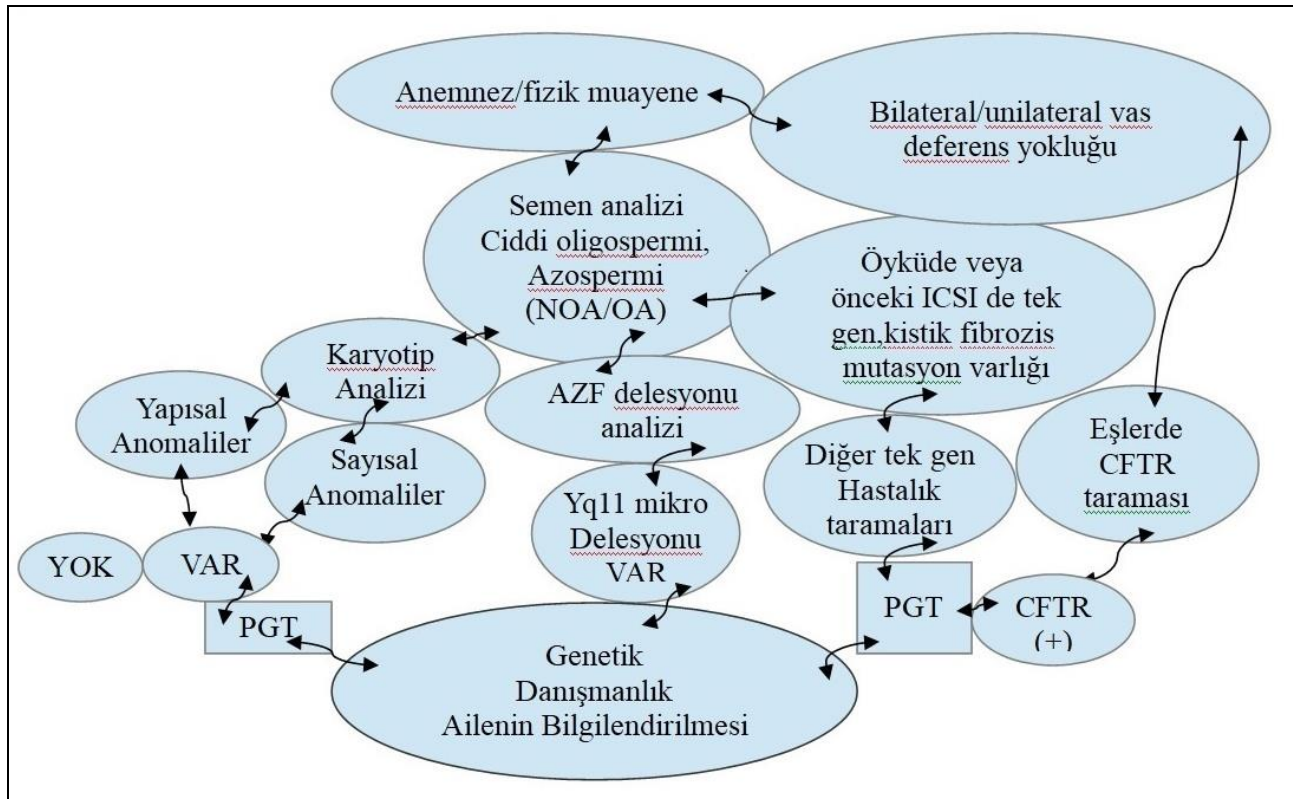
Kabul Tarihi/Accepted: 04.08.2020

ölümlerde, abortuslarda, anomalili doğumlarda, tek gen hastalıklarında ve başarısız IVF uygulamalarında erkeğinde incelenilmesi önerilir (2). Çalışmamızda farklı merkezlere başvuran, genel infertil populasyon içinde sadece obstruktif, non-obstruktif (NOA/OA) azospermisi olan Türk erkeklerinin genetik sonuçları değerlendirilecek ve klinik pratik bakış açısı sunulacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Multisentrik retrospektif kohort çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 2019/1929 sayı ile 21/06/2019 tarihinde izin alındı. 2008-2018 arasında hastaların; anemnez ve muayenelerine bakıldı. Folikülü stimüle edici hormon (FSH),

total testosteron, prolaktin, kanda karyotip ve Y kromozom mikro delesyonları, kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) gen mutasyonları incelenildi. DNA izolasyonları için QIAmp DNA(QIAGEN) ve Y kromozom mikro delesyon için QIAGEN Multiplex PCR kit kullanılmıştı. Semen analizlerine World Health Organization (WHO 2010) kriterlerine göre 4 hafta aralıkla en az iki kez bakılmıştı. Skrotal renkli dopler sonuçları incelenildi. Total testostere 2.41–8.27ng/ml, FSH 0.7–10.8 mIU/ml aralıklarında, prolaktin <15 ng/mL normal olarak değerlendirildi. OA/NOA lara genetik yaklaşım ve önerilerimiz şekil 1’de özetlenildi.



Şekil 1. NOA/OA erkeklerde önerdiğimiz genetik tanı akış şeması.

## İstatiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistiklerin ortalama  $\pm$  standart sapmaları sunulmuştur. Grup I genetik tanısı olan m-TESE (+)/(-), Grup II Klinefelter m-TESE (-)/(+), Grup III kromozomal yapısal ve sayısal bozukluğu olan m-TESE (+)/(-) ve kontrol grubumuz Grup IV ise genetik tanısı almayan ve m-TESE (+)/(-) dir.

## BULGULAR

İnfertil Türk erkeklerinden oluşan multisentrik n =3850 dosya taramasında n =357 (%9.27), yaş ortalaması  $32 \pm 12.4$  yıl olan, azospermik hastaya ulaşıldı. İnfertilite süreleri  $8,5 \pm 7.4$  yıl idi. n =341/357 (%95.5) NOA iken, n =16/357 (%4.5) OA idi. Tüm genetik tanılarının %1.68 (n =6/357) OA grubuna ait iken, %98.32's (n =351/357) NOA'da gözlenildi. Klinefelter (KS), Seckel Sendromu ve Turner sendromu hariç hiç bir hastada fenotipik stigma gözlenilmedi. OA grubu bilateral/unilateral vasa agenezlerden oluşuyor idi. Diğer OA sebepleri olan hastaların (distal ejakülatör kanal kist, taş etc.) tamamında karyotipi 46, XY ve kromozomal yapısal sayısal bozukluk izlenilmedi. Bu hastalar

çalışmaya alınmadı. Grupta n=65/357 hastada skrotal renkli doplerde tek/çift taraflı, grade I-III reflü (-) varikosel var idi. n =20/357 hastada geçirilmiş varikoselektomi öyküsü gözlenildi. n =89/357 hastada skrotal travması, enfeksiyon, inmemiş testis, fitik cerrahisine bağlı hipoplazik testisler muayene ve skrotal renkli

dooplerde (12±2,12/mm) gözlenildi. Dört hafta aralıklı yapılmış en az iki semen analizinde hastaların tamamı pellet (-) ve azospermikti. Genetik veriler, yaş, hormonal değerler, m-TESE ve patoloji sonuçları tablo 1, 2 de gösterildi.

**Tablo1.** NOA/OA Türk erkeklerin genetik tanıları, oranları, yaşları, hormonal değerleri, m-TESE ve patolojik skorları.

| Genetik Tanı                      | Sayı       | Yaş/ortalama   | FSH mIU/ml ort. | TT nmol/mL ort. | m-TESE    | Jhs Skr | %           |
|-----------------------------------|------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------|---------|-------------|
| XY                                | 234        | 31             | 12.6±9.2        | 12.6±4.5        | p/n       | 2/8     | 65.5        |
| XY, 8qh+ inv.                     | 1          | 33             | 7.56            | 7.69            | p         | 8       | 0.3         |
| XY, 9qh+ inv.                     | 3          | 29±5           | 10.5±2.2        | 8.91±2.35       | p/n       | 2/8     | 0.8         |
| XY, 19, q22 trans.                | 1          | 38             | 7.9             | 9.65            | n         | 2       | 0.3         |
| XY, inv9, t (p11q12) trans.       | 1          | 30             | 17.48           | 3.38            | p         | 8       | 0.3         |
| XY, t (2;14)(q21;p11,2) trans.    | 1          | 27             | 2.35            | 8.55            | p         | 8       | 0.3         |
| XY, t (1;17)(q23-p13) polimorfizm | 1          | 25             | 5.44            | 6.59            | n         | 2       | 0.3         |
| XY, polimorfizm                   | 1          | 30             | 15.38           | 9.98            | n         | 2       | 0.3         |
| XY, inv9, p12q13 polimorfizm      | 1          | 44             | 7.1             | 5.66            | n         | 3       | 0.3         |
| XY, t (4;20)(q31;q11) trans.      | 1          | 30             | 7.76            | 4.77            | n         | 2       | 0.3         |
| XY, 9qh (+) polimorfizm           | 1          | 24             | 19.25           | 7.59            | n         | 2       | 0.3         |
| 45XO/46XY (Turner erkek)          | 4          | 34±11          | 36.34±12.7      | 5.50±2.37       | 3p        | 4       | 1.12        |
| XY, t (4-11) (q21;q23) trans.     | 1          | 34             | 8.2             | 10              | n         | 2       | 0.3         |
| XY inv (9)(p11q12) trans.         | 1          | 25             | 15.77           | 3.6             | n         | 2       | 0.3         |
| 45X(53)/46XY(47)SRY(+)            | 1          | 34             | 10.33           | 2.69            | n         | 1       | 0.3         |
| 48, XXY(2)+XXY(18)                | 1          | 41             | 35.46           | 1.69            | n         | 2       | 0.3         |
| XY, 21pss/p+ polimorfizm          | 1          | 28             | 3.63            | 24.38           | n         | 2       | 0.3         |
| XX, SRY+ (xx male)                | 5          | 26±8           | 16.88±6.66      | 3.4±2           | yapılmadı | 2       | 1.4         |
| XY, 21ps (+)21                    | 1          | 36             | 48.85           | 7.58            | n         | 1       | 0.3         |
| XY, 1qh+polimorfizm               | 1          | 32             | 49.92           | 2.2             | n         | 2       | 0.3         |
| XY, (Seckel sendromu)             | 1          | 28             | 33.14           | 8.33            | n         | 2       | 0.3         |
| XXY, (Klinefelter)                | 64         | 28±9           | 37.56±14.43     | 3.56±1.9        | p/n       | 1/6     | 17.9        |
| XXY 9 (qh+) 9. kr polimorfizm     | 3          | 30             | 31.22           | 2.33            | n         | 2       | 0.8         |
| XXY, t (15;16)(15q22;16q23)       | 1          | 33             | 50.7            | 5.66            | n         | 1/2     | 0.3         |
| YYY (jacob's sendrom)             | 1          | 28             | 11.34           | 9.3             | n         | 1       | 0.3         |
| Y kromozom mikro delesyonu        | 25         | 29±10          | 9.89±5.67       | 7.78±3.56       | p/n       | 8       | 7           |
| <b>Toplam Genetik Tanı</b>        | <b>123</b> | <b>32±12.4</b> |                 |                 |           |         | <b>34.4</b> |

XY; normal karyotip, XX, SRY+; Erkek fenotipli Turner Sendromları, 45X/46XY SRY+ :Mozaik Turner, XX, erkek SRY+ male; de chapella sendromu, XXY; Klinefelter, 48, XXY: Ötoplodi sendrom, XYY: Jacob's sendrom t; translokasyon, kr poli: kromozom polimorfizm, Inv; inversion, FSH: folikül stimüle edici, TT: total testosteron, m-TESE: mikro testiküler sperm ekstraksiyon, Jhonson Kriterleri (Jhs skr): 10: Germinal epitel çok sıralı, çok sayıda spermatozoa var, 9: Germinal epitel disorganize ve lümene doğru yığılma, spermatozoa var, 8: Germinal epitel çok sıralı ancak lümene 10'dan az spermatozoa var, 7: Spermatozoa yok, çok sayıda spermatid var, 6: Spermatozoa yok, spermatid 10'dan az, 5: Spermatozoa yok, spermatid yok, spermatosit var, 4: Spermatozoa yok, spermatid yok, spermatosit 5'den az, 3: Germ hücre olarak sadece spermatogonia var, 2: Germ hücre yok, sadece Sertoli hücresi var, 1: Seminifer tubulus içinde hiç hücre yok. OA/NOA: Obstruktif/Non-obstruktif. Ort: ortalama, p/n: pozitif/negatif.

**Tablo 2.** NOA/OA Türk erkeklerin Y kromozom mikrolelesyonları kendi içindeki dağılımı, m-TESE uygulama ve sonuçları.

| Delesyon Tipi (AZF)    | Sayı          | %          | m-TESE     |
|------------------------|---------------|------------|------------|
| a komplet (sy84,86,87) | 1             | 4          | yapılmadı  |
| a parsiyel             | 1             | 4          | n          |
| b komplet              | 5             | 20         | yapılmadı  |
| c komplet              | 4             | 25         | n/p (3)    |
| c parsiyel (sy254)     | 3             | 12         | n/p        |
| c parsiyel (sy153)     | 1             | 4          | n          |
| c parsiyel (sy 157)    | 1             | 4          | n          |
| c parsiyel (sy255)     | 1             | 4          | n          |
| d parsiyel             | 1             | 4          | n          |
| bc komplet mix         | 1             | 4          | yapılmadı  |
| bc parsiyel mix        | 1             | 4          | n          |
| abc komplet mix        | 5             | 20         | yapılmadı  |
| <b>TOPLAM</b>          | <b>25</b>     | <b>...</b> | <b>...</b> |
| <b>Delesyon ORANI</b>  | <b>25/357</b> | <b>7</b>   | <b>...</b> |

AZF: Azospermik faktör, m-TESE: mikro testiküler sperm ekstraksiyo, NOA/OA: Nonobstruktif/Obstruktif azospermi, p/n: pozitif/negatif.

Kromozomal sayısal bozukluk oranı %22.4 (n =80/357) idi. En sık görülen sayısal anomali %17.9 oranıyla 47,XXY (Klinefelter sendromu) idi. Klinefelter'ler içinde (47,XXYY/ 47,XXY)(47,XXY/ 46,XX)

mozaik erkekler var idi. 46,XX/SRY(+)(de La Chapella Sendromu, XX male) %1.4, 45,XO/46,XY/SRY(+)(Mozaik Turner sendromu) %1.4, 47,YYY (Jacob's sendromu) %0.3 oranıyla gözlenen karyotip sayısal

bozukluklarıydı (SRY; Y kromozomunun psödo-otozomal bölgesinin altında bulunan erkek fenotipi sağlayan gen. Kadında olmaz). Kan karyotip analizlerinde kromozomal yapısal bozukluklar delesyon, inversion, translokasyon, polimorfizm %4.76 (n =17/357) hastada gözlenildi. Kromozomal hem yapısal hem sayısal bozukluk [XXY 9(qh+) 9. kr polimorfizm, XXY, t (15; 16) (15q22;16q23)] %1.12 oranında gözlenildi. Seckel sendromu (dwarwizm) olan 46, XY azospermili hastaya bir ilk olarak m-TESE uygulandı. Y kromozom mikro delesyonları %7 (n =25/357) oranında bulunuldu. Bilateral/unilateral vas deferens yokluğu n =16/357 hastada, %4.48 oranında gözlenildi. Bu hastaların %81.25 (n =13/16) de CFTR mutasyonu izlenmez iken, %18.75 de (n =3/16) heterozigot CFTR taşıyıcılığı bulunuldu. CFTR taşıyıcıların hepsinde bilateral vasal agenesis gözlenildi. Eşlerde CFTR mutasyonu izlenilmedi. Hastalarımızın patolojik değerlendirmelerinde farklı genetik tanıda farklı patolojik skorlar tablo1 gözlenirken, özellikle kromozomal yapısal bozukluklarda skorların daha düşük izlendiği dikkat çekti (Jhs skor  $\leq 2$ ).

### İstatiksel Sonuçlar

Herhangi bir genetik tanı Grup I ve Klinefelter grup II arasında m-TESE (+) oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı (p =0.295) olarak farklı gözlenmedi. Herhangi bir genetik tanı Grup I ve kromozomal yapısal ve sayısal bozukluk olan grup III arasında m-TESE (+) oranı anlamlı (p =0.997) olarak farklı değildi. Herhangi bir genetik tanı ve kromozomal yapısal ve sayısal bozukluğu olan hastalar arasında m-TESE(+) istatistiksel farklılık izlenmemiştir. Genetik tanı almayan kontrol Grup IV de m-TESE (+) oranı genetik tanı Grup I den anlamlı (p =0.027) olarak daha yüksek izlenmiştir. Klinefelter tanı Grup II ve kromozomal yapısal ve sayısal bozukluk olan grup III arasında m-TESE (+) oranı anlamlı (p =0.533) olarak farklı bulunmamıştır. Genetik tanı almayan ve kontrol grubu olan Grup IV de m-TESE (+) oranı Klinefelter grup II den anlamlı (p =0.004) olarak daha yüksek çıkmıştır. Klinefelter tanı Grup II ve kromozomal yapısal ve sayısal bozukluk olan Grup III arasında m-TESE (+) oranı anlamlı (p =0.305) olarak farklı değildi. Sonuçta kontrol grubu genetik tanı almamış hastalarda m-TESE(+) başarı oranı istatistiksel olarak diğer genetik tanı gruplarından daha yüksek çıkarken, genetik tanı alan gruplar arasında istatistiksel olarak m-TESE(+) başarı oranlarında farklılık gözlenmemiştir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Genetik tanı almış ve genetik tanısı olmayan kontrol gruplar arasında m-TESE(+) oranlarının istatistiksel karşılaştırılması.

|          |     | Toplam |       | Grup I |        | Grup II |       | Grup III |       | Grup IV |        | P                          |
|----------|-----|--------|-------|--------|--------|---------|-------|----------|-------|---------|--------|----------------------------|
|          |     | n      | %     | n      | %      | n       | %     | n        | %     | n       | %      |                            |
| m-TESE   | (-) | 196    | 54,9% | 73     | 59,34% | 44      | 65,7% | 11       | 57,9% | 68      | 45,9%  | <b>0,014</b> <sup>x2</sup> |
|          | (+) | 161    | 45,1% | 50     | 40,6%  | 23      | 34,3% | 8        | 42,1% | 80      | 54,01% |                            |
| Toplam n |     | 357    |       | 123    |        | 67      |       | 19       |       | 148     |        |                            |

<sup>x2</sup>: Ki-kare test.

**Grup I:** Herhangi bir genetik tanı almış m-TESE(+), **Grup II:** Klinefelter sendrom tanı m-TESE(+), **Grup III:** Kromozomal yapısal ve sayısal bozukluk m-TESE(+), **Grup IV:** Kontrol grubu genetik tanısı olmayan m-TESE(+) hastalar.

### TARTIŞMA

İnfertilitenin %30-40'ının sebebi erkek olgulara bağlıdır (2). Dünya genelinde erkek infertilitesinde genetik problem sıklığı %10-15 arasında olduğu bilinmektedir (2). Bunlar içinde azospermik ve ciddi oligospermik hastaların yaklaşık %20'sinde genetik bir nedenin olabileceği söylenilmiştir (3, 4). NOA/OA hastalarımızda patolojik genetik tanı %34.4 oranı ile hem genel infertil gruplardan hemde ciddi oligospermik ve azospermik gruplarda daha yüksek izlenilmiştir. Kromozomal anomalilerin NOA'lar yanında OA grubunda da %15 oranında gözlenebileceği ifade edilmiştir (2-5). Çalışmamızda da OA grubumuzda kendi içinde %37.5 (n =6/16) oranında genetik tanı alan hasta olmuştur. Bunlardan n =3/16'ünde kromozomal yapısal bozukluklar, n =3/16'ünde ise CFTR mutasyonu gözlenilmiştir.

#### NOA/OA Hastalarında Kromozom bozukluklar

Kromozomal bozukluklar sayısal aberasyonlar, fazlalıklar veya yokluk şeklinde gözlenebilir. Yapısal olanlar ise translokasyon, inversiyon, insersiyon şeklinde olabilir (5). Özellikler bunlar içinde translokasyonlar,

inversiyonlar gebelikte düşükler, intrauterin exler, başarısız IVF uygulamaları ve bebekte dengesiz kromozomal yapı oluşturma olasılığı nedeni ile daha önem taşımaktadır(5). Kromozom anomaliler normal popülasyonda %0.5 iken infertil erkeklerde bu oran %5.8'e yükselebilmektedir (6, 7). Azospermik grubumuzda da kromozomal yapısal ve sayısal bozukluk %5.3 (n =19/357) oranıyla genel infertil popülasyonla uyumlu bulunulmuştur. Bu oran ideopatik infertil tanı almış Türk hasta popülasyonumuz için etyolojide aydınlatıcı durmaktadır. Literatürle uyumlu olarak %17.9 oranıyla en sık kromozomal sayısal anomalimiz Klinefelter sendromu izlenmiştir (6, 7). Klinefelter'ler içinde çok nadir izlenen [XXY9(qh+) 9.kromozom polimorfizm ve XXY, t(15;16)(15q22;16q23)] hem mozaik olan hemde kromozomal yapısal ve sayısal bozukluk içeren hastalar var idi. Spermin varlığında Klinefelter'lerin normal karyotipte çocukları doğabilir(8). XX male sendromunda (deLa Chapella Sendrom) dişi karyotipi vardır. Ancak fenotipik olarak SRY(+)'lik nedeniyle erkeklerdir. İnternal veya eksternal dişi genital organları yoktur. Bu genetik bozukluğun tüm infertil popülasyonda prevalansı 4-5/100000 arasındadır (9). Genel

infertil gruptan farklı olarak, bizim NOA/OA grubu içinde on yılda %1.4 oranında gözlenildi. Bu oran diğer çalışmalardaki XY, komplet AZFabc delesyonlu hastaların %3 oranından düşük idi (9). AZF delesyon grubumuz içinde ise %20 oranında XX male sendromu olarak yer aldı. Bu oranın yüksek olma sebebi sadece azospermik grupta değerlendirilmiş olmasıydı. Ama tüm taranan infertililer içindeki oranı %0.12 (n=5/3850) idi. Bu oranlarda NOA/OA'lı Türk erkeklerinde genel infertil popülasyondan yine yüksek duruyor idi. Kromozomal yapısal anomalileri (1-22 kromozom çiftleri) erkek infertilitesine neden olabilmektedir (7-9). İnfertil erkeklerdeki prevalansı %0.5-2 arasındadır (8, 9). NOA/OA grubumuzda yapısal kromozom anomali oranımız %4.08 ile genel infertil popülasyondan yüksek bulunuldu (7-9). Yapısal bozukluk olarak rapor edilen diğer bir durum 9.kromozomdaki perisentrizm inversiyon ve perisentromerik heterokromatinin genişlemesidir ( raporlarında 9qh+ ile ifade edilir). Çalışma grubumuzdaki 9qh(+) %2.5 oranı ile literatür uyumlu gözlenilmiştir (7, 8). 9qh(+) inversiyonun patolojik önemi pratikte dikkate alınmaz. Hastaya bahsedilmesinin gerekli olmadığı söylenilmiştir (7-9). İnfertil erkeklerde sayısal kromozomal bozuklukların yanında yapısal bozukluklarında azospermi, oligospermiye, yüksek abortus oranına, ciddi doğumsal defektlere yol açabileceği söylenilmiştir (8). Belirli bir kromozomal yapısal anomalinin semen analizi üzerindeki etkisini tahmin etmek mümkün değildir (7, 8). Bu sorun ancak sperm bozukluklarına yol açabilecek olası durumlar gözden geçirildikten sonra pozitif şekilde değerlendirilebilir. Çalışmamızda grade I-III varikoselli n=65, varikoselektomili n=20, hipoplazik testisli n=89 hastanın tanılarının semen üzerinde negatif etyolojik faktörler olarak değerlendirdik. Geriye n=174/357 NOA/OA hasta kalmaktadır. OA'de n=6 hastada genetik problem izlenilmemiştir. Yine 9q+ genetik tanısı olan n=8 hastanın klinik önemi olmadığı için çıkardık. Sonuçta %44,81 (n=160/357) oranında hastanın özgeçmiş, soygeçmiş ve muayenesinde hiçbir ko-morbidite tespit edilemeksizin, sadece bulunan genetik tanının azospermide sorumlu olabileceğini düşünmüştür. Dolayısıyla NOA/OA grubumuzda etyolojide pür genetik problem bulunan hasta oranımız hem dünya geneli genetik oran %20'den hemde kendi grubumuzdaki %34,4 oranından da yüksek çıkmıştır (2-4). Dikkat çeken diğer bir durum ise yapısal kromozom bozukluğu olan hastaların patolojik skorlarının diğer hastalara göre düşük izlenmesi idi (Tablo 1, skor <2). Bunu hiçbir ko-morbiditesi olmayan hastaların spermatogentik aktivitelerinin yapısal bozukluklardan etkinleşmiş olduğunun objektif bulgusu olarak düşündük. Komorbidite bulguların olduğu grubu içinde n=55/197 hastada yine kromozomal yapısal bozukluğu olan hastalarda izlenilmiştir. Çalışmamız NOA/OA hastalarında etyolojide ön tanı ne olursa olsun mutlak genetik bilgilerinde öğrenilmesi gerektiğini özellikle kromozomal yapısal bozukluklarında ihmal edilmemesi gerektiğini göstermiştir. Ayrıca bu tanıların IVF/ICSI de yol gösterici olacağına unutmamak gerekir.

### NOA/OA Hastalarında Y Kromozom Mikrodelesyonları

İlk kez 1976'de Yq mikrodelesyonları ile spermatogenez bozukluk arasındaki ilişki olduğu söylenilmiştir (10). Sonrasında ideopatik infertil erkeklerin yaklaşık %18'inde bu lezyonların bulunduğu tespit edilmiştir (4, 11). NOA/OA grubumuzda AZF delesyon oranımız %7 ile genel infertil gruba göre düşük gözlenildi. Bunun sebebinin AZF delesyonların sadece azospermide gözlenilmediği genel infertil popülasyonda da izlenebileceğiydi. OA grubunda AZF delesyon izlenilmedi. Klinik terminolojide AZFa, AZb ve AZFc bölgeleri yanında son yayınlarda AZFc nin terminal ucu AZFd olarak adlandırılmaktadır (11, 12). Literatür çalışmalarında genel infertil popülasyonda delesyon sırasıyla AZFc %79, AZFb %9, AZFbc %6, AZFa %3 ve AZFabc %3 şeklinde gözlenebileceğini söylenilmiştir (12-14). Genel infertil popülasyondan farklı olarak NOA/OA grubumuzda AZFb %20, AZFabc %20, AZFbc %8 oranlarıyla literatürden yüksek iken, AZFc %36 ile düşük, AZFa %4 ile literatürle uyumlu gözlenildi. AZFabc delesyonun yüksek oranda olması sadece azospermik grup içinde değerlendirilmesinden kaynaklandı. Nitekim tüm inferti gruba oranlanınca %0.1 (n=3/3750) düşük oranda olduğu gözlenir. Sadece NOA erkeklerde AZFc delesyonları yaklaşık %12 oranında gözlendiği söylenmesine rağmen, serimizdeki NOA'larda AZFc delesyonlar %6 (n=21/241) oranında düşük gözlenildi (14). Herhangi bir yardımcı üreme yöntemine başlamadan önce bu hastalara genetik danışmanlık verilmesi önerilir (15-17). Çünkü Y kromozom mikrodelesyonu erkek çocuğa aktarılacaktır (15, 16, 28).

### Kistik Fibrozis ve Konjenital Bilateral/Unilateral Vaz Deferens Agenezisi

Kistik fibrozis ölümcül bir hastalıktır. Bebeğin kistik fibrozis hastası olma olasılığı erkek heterozigotsa %25, homozigotsa %50'dir (17, 18). OA tanılı hastaların yaklaşık %25'inde konjenital bilateral vaz deferens agenezisi (CBAVD) olduğu söylenilmiştir (17). Beyaz ırkın %4'ü kistik fibrosis transmembran regülatör (CFTR) gen mutasyon taşıyıcısıdır (17, 18). Eğer hastanın eşide CFTR taşıyıcısı ise, ICSI'ye devam edip etmeme konusunda dikkatli olunulması gerekir. Azospermik grubumuzda vasa agenez oranımız %4.48 (n=16/357) iken, OA grubumuzda CBAVD oranımız %26.6 (n=4/16) idi. Bu oran önceki çalışmalar ile uyumlu gözlenildi (17). Azospermi ve ciddi oligospermi ile kliniğe başvuran erkeklerin yaklaşık %2'sinde CFTR mutasyon olduğu bilinmektedir (17, 19). CFTR heterozigot mutasyon oranımız %0.84 (n=3/357) ile genel infertil popülasyonundan düşük bulunulmuştur. CFTR gen mutasyonları %80 oranında bilateral vaz deferens olmayan hastalarda görülmektedir (18). Serimizde CFTR heterojen gen mutasyonların tamamında (%100) literatürden yüksek oranda bilateral vasa agenez gözlenilmiştir.

### Genetik Sonuçlara Pratik Bakış

Eğer NOA/OA bir hastada AZFa, AZFb komplet, AZFab komplet veya AZFbc komplet mikrolezyona rastlanırsa m-TESE de hiç sperme rastlanılmayacaktır (19). NOA bir erkekte AZFc parsiyel/komplet mikrolezyonu saptanırsa, m-TESE’de yaklaşık %25-70 oranında sperm bulunabileceği bilinmektedir (19, 20). Özellikle 35 yaş altında daha önce tedavi olmamış, 47,XXY erkeklerin %25-50’sinde m-TESE de sperm bulunması mümkün olduğu ve ICSI ile çocuk sahibi olabilecekleri söylenilmiştir (21, 22). Karyotipi 46,XX/SRY+ hastalarda Y kromozomunun uzun kolunda bulunan ve spermatogenezis için gerekli olan bölgeler bulunmaz (9, 22). Bu hastalara m-TESE planlanmaz. Çok nadir isodisentrik Y kromozomu bulunuyorsa (iki kısa kol, iki sentromer ve değişken uzunlukta tek bir uzun kol) hastada spermatogenetik potansiyeli bulunabilir (23). Konjenital vasal agenezli bir erkekte CFTR mutasyonuna rastlanırsa çocuklarının hastalık gösterip göstermeyeceğine karar verilmesi için annenin taşıyıcı olup olmadığının bilinmesi gerekir (24). Nadir gözlenen ve azospermiyle başvuran 47,YYY (Jacob’s sendromu) kromozomları olan bireyler erkek fenotipindedir (25). Azospermi, ciddi oligozoospermi, normospermi gözlenebilir. Bu hastalar çoğunlukla infertil olarak bakılır (25). Ekstra Y kromozomu nedeniyle çoğunlukla germ hücrelerini kaybederler (25). Serimizde tek olan 47,YYY de m-TESE de sperm bulunamadı. Patolojik analizinde germ hücreleri

izlenilmedi. Yine 45,XO/46,XY/SRY(+) erkek görünümü mozaik Turner sendromlu hastalar serimizde %1.4 oranıyla gözlenmiştir (26, 27). Her 10000 yeni doğumda yaklaşık %1.5 oranında gözlenebilir (26, 27). Bu hastalarımızda m-TESE de sperm bulduk. Ama ICSI de embriyo gelişimleri olmamıştır (27).

Sonuç olarak; NOA/OA Türk erkek grubumuzdaki reproduktif problemlerin büyük kısmının genetik bir temele bağlı olduğu gözlemlendi. Ek komorbiditeler ekarte edilince NOA/OA grubumuzda genetik problem daha çok ön plana çıktığı gözlemlendi. Özellikle genel infertil popülasyondaki etyolojik sebeplerden farklı olarak NOA/OA grubumuzda kromozomal sayı ve yapı bozuklukları daha yüksek izlenildi. NOA grubunda her türlü genetik patolojik tanı izlenebilirken, OA grupta daha çok kromozomal yapısal bozukluklar, CFTR mutasyonları ön plandaydı. Tüm hastalarda somatik kromozom yapı bozukluklarının ne kadar çok olduğu gözlemlendi. CFTR mutasyonların heterozigot izlenmesi ve literatüre göre daha düşük izlenmesi ile OA hastalarımız farklılık gösteriyordu. NOA larda Y kromozom mikrolezyon oranımız genel infertil popülasyondan düşük idi.

NOA/OA Türk erkeklerinde genetiğin etyolojide genel infertil popülasyonlardan farklı oranlarda yer edindiği gözlemlendi. Pür etyolojik faktör olarakta genetik NOA/OA Türk popülasyondan oluşan erkek grubumuz için ciddi sebep olarak görülmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Güney AI, Javadova D, Kırac D et al. Detection of Y chromosome microdeletions and mitochondrial DNA mutations in male infertility patients. *Genet Mol Res* 2012; 11: 1039-48.
2. Guo T, Qin Y, Gao X et al. The role of male chromosomal polymorphism played in spermatogenesis and the outcome of IVF/ICSI-ET treatment. *Int J Androl* 2012; 19: 378-80.
3. Turek PJ. Practical approaches to the diagnosis and management of male infertility. *Nat Clin Pract Urol* 2005; 2: 226-38.
4. Huynh T, Mollard R, Trounson A. Selected genetic factors associated with male infertility. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 183-98.
5. Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ. The malespecific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 2003; 423: 825-37.
6. Shah K, Sivapalan G, Gibbons N ve ark. The genetic basis of infertility. *Reproduction* 2003; 126: 13-25.
7. Montag M, Van der Ven K, Ved S et al. Success of intracytoplasmic sperm injection in couples with male and/or female chromosome aberrations. *Hum Reprod* 1997; 12: 2635-40.
8. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M et al. Klinefelter’s syndrome. *Lancet* 2004; 364: 273-83.

9. Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J et al. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3458-65.
10. Sadeghi-Nejad H, Oates RD. The Y chromosome and male infertility. *Curr Opin Urol* 2008; 18: 628-32.
11. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001; 22: 226-39.
12. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976; 34: 119-24.
13. Sadeghi-Nejad H, Oates RD. The Y chromosome and male infertility. *Curr Opin Urol* 2008; 18: 628-32.
14. AUA Guidelines 2010. The Evaluation of the Azoospermic Male: AUA Best Practice Statement, Revised 2010.
15. Kamischke A, Gromoll J, Simoni M et al. Transmission of a Y chromosomal deletion involving the deleted in azoospermia (DAZ) and chromodomain (CDY1) genes from father to son through intracytoplasmic sperm injection: case report. *Hum Reprod* 1999; 14: 2320-2.
16. AUA Guidelines 2019. The Evaluation of the Azoospermic Male: AUA Best Practice Statement, Revised 2019.
17. Patrizio P, Leonard DG. Mutations of the cystic fibrosis gene and congenital absence of the vas deferens. *Results Probl Cell Differ* 2000; 28: 175-86.
18. Stuhrmann M, Dork T. CFTR gene mutations and male infertility. *Andrologia* 2000; 32: 71-83.
19. Stahl PJ, Masson P, Mielnik A et al. A decade of experience emphasizes that testing for Y microdeletions is essential in American men with azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertil Steril* 2010; 94: 1753-6.
20. Mulhall JP, Reijo R, Alagappan R et al. Azoospermic men with deletion of the DAZ gene cluster are capable of completing spermatogenesis: fertilization, normal embryonic development and pregnancy occur when retrieved testicular spermatozoa are used for intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997; 12: 503-8.
21. Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4: 192-204.
22. Yarali H, Polat M, Bozdogan G. TESE-ICSI in patients with nonmosaic Klinefelter syndrome: a comparative study. *Reprod Biomed Online* 2009; 18: 756-60.
23. Lange J, Skaletsky H, van Daalen SK et al. Isodicentric Y chromosomes and sex disorders as byproducts of homologous recombination that maintains palindromes. *Cell* 2009; 138: 855-69.
24. Tamburino L, Guglielmino A, Venti E et al. Molecular analysis of mutations and polymorphisms in the CFTR gene in male infertility. *Reprod Biomed Online* 2008; 17: 27-35.
25. Blanco J, Egozcue J, Vidal F. Meiotic behaviour of the sex chromosomes in three patients with sex chromosome anomalies (47,XXY, mosaic 46,XY/47,XXY and 47,XYY) assessed by fluorescence in-situ hybridization. *Hum Reprod* 2001; 16: 887-92.
26. Costa T, Lambert M, Teshima I et al. Monozygotic twins with 45,X/56,XY mosaicism discordant for phenotypic sex. *Am J Med Gen* 1998; 75: 40-4.
27. Salvarci A, Zamani A. Evaluation of sexual function and micro- testicular sperm extraction in men with mosaic Turner syndrome. *Natl Med J India* 2018; 31: 274-8.

|                     |                     |
|---------------------|---------------------|
| Ahmet ŞALVARCI      | 0000-0002-5231-2415 |
| Ali Sami GÜRBÜZ     | 0000-0001-7747-3074 |
| İsmet Bilger ERİHAN | 0000-0003-0763-5220 |
| Mehmet Ali KARAGÖZ  | 0000-0002-0144-2041 |
| Mehmet USLU         | 0000-0002-8370-3793 |
| Murat BAĞCIOĞLU     | 0000-0003-4927-9164 |
| Mehmet BALASAR      | 0000-0003-4041-9669 |
| Ali Seydi BOZKURT   | 0000-0002-9505-0232 |