

Y KROMOZOM MİKRODELESYONLARI

Tanım. En önemli erkek infertilite nedenlerinden birisi olan Y kromozom mikrodelesyonlarını taşıyan kişiler genellikle fizik muayenede normal olup, bazı vakalarda küçük testis ve/veya kriptorşizm görülebilmektedir. Sperm incelemesinde azospermi ve hafif/ılımlı/şiddetli oligospermi saptanabilmektedir.

Tablo. Kalıtım

Hastalık	Kalıtım	Krom. Bölge	Gen	Krom. Lokus	Protein Adı
infertilite	Y' ye bağlı geçiş	AZFa	USP9Y	Yq11.2	Probable ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase FAF-Y
			DDX3Y	Yq11	ATP-dependent RNA helicase DDX3Y
		AZFb	RBM1A1	Yq11	RNA binding motif protein, Y krom., family1 member A1
			HSFY1	Yq11	Heat shock transcription factor, Y-linked Deleted in azoospermia protein 1
		AZFc	DAZ1	Yq11	Testis-specific chromodomain protein Y1
			CDY1	Yq11	

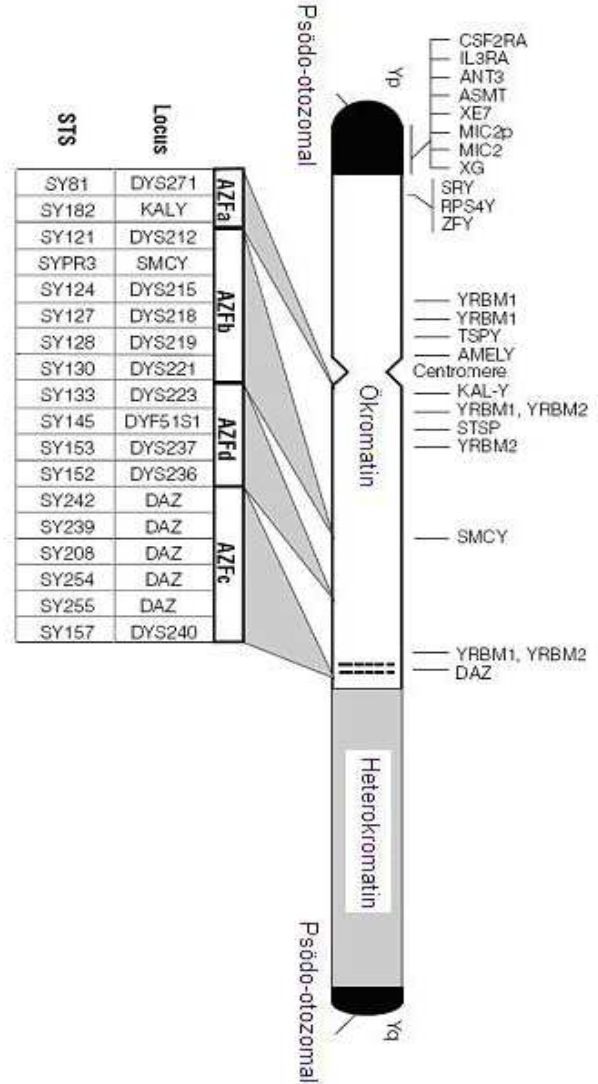
Y kromozomunun uzun kolunda AZFa, AZFb, AZFc ve AZFd bölgelerinde spermatogenez ile ilgili genler yer almaktadır. AZFc bölgesi mikrodelesyonları, tüm delesyonların %79 unu oluşturmaktadır; AZFb, AZFbc, AZFa, AZFabc bölgesi delesyonları ise sırasıyla %9, %6, %3 ve %3 oranında görülmektedir.

Moleküler genetik metodlar ile Y kromozomu AZFa, AZFb ve AZFc bölgelerindeki delesyonların çalışılması %100 tanı değeri sağlamaktadır.

insidans. Azospermik vakalar : % 15
Oligospermik vakalar: % 2-10

Test Metodolojisi ve Yorum. Y kromozomu uzun kolunda (Yq) bulunan AZF bölgelerindeki

mikrodelesyonlar, genellikle multiple gen delesyonu şeklinde görülür ve erkek infertilitesi ile bağlantılıdır. AZF bölgelerindeki mikrodelesyonlar sonucunda klinik olarak sadece infertilite tablosu ortaya çıkmaktadır. Başka bir klinik etki bildirilmemiştir.



Klinik. Y kromozomu mikrodelesyonları testi öncesinde; hastanın sperm sayısı, morfolojisi ve hareketliliği incelenmeli ve kromozom analizi yapılmış olmalıdır.

Semen Analizi (Spermiogram). Sperm sayısı, hareketliliği ve morfolojisini inceleme işlemidir.

Tablo. Oligoazospermi sınıflaması

Sperm Sayısı Sınıflaması	Sperm Sayısı (milyon/ml)
Azospermi	0
Şiddetli oligospermi	<1
İlimli oligospermi	1-5
Hafif oligospermi	5-20
Normal	>20

Oligoazospermi tablosundaki her bir kategoride sperm morfolojisi ve/veya hareketliliği normal veya anormal olabilir. Azospermi ve şiddetli oligospermi hastalarında Y kromozomu mikrolelesyonları görülme sıklığı %10-15 olarak bildirilmiştir.

Y kromozomu mikrolelesyonları ve klinik tablo arasındaki ilişki. AZFa bölgesinin tamamında delesyon olması sertoli cell only (SCO) sendromu ve azospermi ile sonuçlanmaktadır. Bu durumda "intracytoplasmic sperm injection (ICSI)" için testiküler sperm eldesi mümkün olmamaktadır.

AZFb ve AZF b+c bölgelerinin tamamında delesyon olması, histolojik SCO tablosu ve azospermi ile sonuçlanan "spermatogenetik arrest" ile karakterizedir. Bu hastalarda da tıpkı AZFa komple delesyonundaki gibi TESE sonrasında sperm bulunamamaktadır.

Tablo. Merkezimizde çalışılan Y Krom. Mikrolelesyonları

	AZF	LOKUS	AZF	LOKUS
1	SRY	SY14	14	AZF-B SY130
2	AZF-A	SY81	15	AZF-B SY133
3	AZF-A	SY82	16	AZF-B SY134
4	AZF-A	SY83	17	AZF-B SY135
5	AZF-A	SY84	18	AZF-C SY143
6	AZF-A	SY86	19	AZF-C SY145
7	AZF-A	SY87	20	AZF-C SY152
8	AZF-A	SY88	21	AZF-C SY157
9	AZF-A	SY182	22	AZF-C SY158
10	AZF-B	SY121	23	AZF-C SY254
11	AZF-B	SY124	24	AZF-C SY255
12	AZF-B	SY127	25	Y HET D. SY160
13	AZF-B	SY128		

AZFc bölgesinin tamamında delesyon olması çeşitli klinik ve histolojik tablolar gösterebilmektedir. Azospermili AZFc delesyonu bulunan erkeklerde TESE ile sperm eldesi ve ICSI uygulaması mümkündür. Unutulmaması gereken nokta ICSI uygulaması sonucu doğacak erkek çocukların da AZFc delesyonunu taşıyacağıdır.

Endikasyonlar.

1. Oligoazospermik hastalarda genetik etyolojinin kesinleştirilmesi ve hastanın vakit kaybetmeden ICSI'ye yönlendirilmesi amacıyla,
2. Oligoazospermik varikosel vakalarında genetik tabanlı etyoloji olasılığının değerlendirilmesinde,
3. SCOS'li erkeklerin testislerinde germ hücreleri bulunmadığından testicular sperm ekstraksiyonunun hasta için bir seçenek olmadığına hastaya bildirilmesi amacıyla,
4. ICSI veya TESE/ICSI planlanan azospermi veya oligospermili hastalarda Y kromozom mikrolelesyon taraması önerilmektedir. Çünkü AZFa veya AZFb bölgesinde komple delesyon ya da AZFb+c bölgesi delesyonuna sahip vakalarda TESE uygulaması tavsiye edilmemektedir.

Tablo. İnfertilite & Genetik

Klinik Tanı	Genetik Test
Oligoazospermi Sertoli cell only syndrome	Y Kromozom Mikrolelesyonu
Kistik Fibrozis CBVAD CF Taşıyıcılığı	CF Gen Analizi
Kromozom Anomalileri Klinifelter sendromu	Kromozom Analizi
Subklinik Enfeksiyonlar Chlamydia Mycoplasma hominis Ureaplasma urealiticum Sitomegalovirüs	Chlamydia - DNA PCR M. hominis - DNA PCR Ureaplasma -DNA PCR CMV - DNA PCR

Genetik Danışma. Y kromozomu mikrolelesyonları indeks vakada "de novo" ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle kendileri infertil olan bu kişilerin babaları fertildir. İnfertil bireyin erkek çocukları da aynı mutasyonu taşıyacağından çok yüksek bir olasılıkla infertil olacaklardır.

Babanın Y kromozom delesyonunu taşıması kız çocukları için konjenital anomali ve infertilite riski oluşturmamaktadır. Y kromozomunda delesyon olan infertil bireyin mutasyonu de novo olduğundan, infertil bireyin erkek kardeşlerinde aynı sorunun bulunma ihtimali düşüktür.

Referans. M. Simoni, E. Bakker, C. Krausz. EAA/EMQN (European Molecular Quality Network) best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *International Journal of Andrology*, 27:240-249 (2004)