



مروری بر ریزحذف‌های (AZFc, AZFb, AZFa) کروموزوم Y و نقش

آن‌ها در ناباروری مردان

پوهنیار مصطفی کلاتری^۱، پوهنیار شیریاچا خیلواک^۲، پوهنیار نجیب الله بلوچ^۳، نامزد پوهنیار

صبور خیرمحمدزاده^۴

رشته بیولوژی^۱، رشته کیمیا^{۲،۳}، پوهنځی تعلیم و تربیه، رشته آگرونومی^۳، پوهنځی زراعت، پوهنتون

فراه

ایمیل: kalantarimustafa1365@gmail.com

چکیده

ریزحذف‌های کروموزوم Y یکی از شایع‌ترین بی‌نظمی‌های جنتیکی در مردان است که با ناباروری و اختلالات اسپرم‌سازی مرتبط است. نواحی AZFc و AZFb, AZFa کروموزوم Y اهمیت خاصی دارند، زیرا در بردارنده جین‌های حیاتی مرتبط با تولید اسپرم هستند و حذف آن‌ها می‌تواند باعث ازواسپرمی یا الیگواسپرمی شود. این مقاله با هدف بررسی جامع ریز حذف‌های کروموزوم Y از دیدگاه طبی تجربی، جنتیکی و جمعیتی و هم‌چنین، مرور روش‌های تشخیص و تداوی موجود انجام شده است. در این تحقیق از روش کتابخانه‌ای با روش توصیفی-تحلیلی استفاده شده و برای جمع‌آوری معلومات، منابع علمی معتبر و مطالعات مرتبط با ریزحذف‌های کروموزوم Y و ارتباط آن با ناباروری مردان بررسی و تحلیل شده‌اند. نتایج مطالعات مرور شده نشان می‌دهد که حذف کامل AZFa معمولاً با فقدان کامل اسپرم همراه است. در حالی که، حذف AZFc و AZFb ممکن است با کاهش تعداد اسپرم یا توقف بخشی از اسپرم‌سازی مرتبط باشد. شیوع ریز حذف‌ها تحت تأثیر عوامل جنتیکی، قومیت، سابقه خانوادگی و عوامل محیطی متفاوت است. روش‌های مالیکولی مانند PCR و ترتیب‌یابی جینومی وسیله کلیدی در شناسایی و تعیین محل دقیق این ریزحذف‌ها هستند و امکان پیش‌بینی وضعیت باروری را فراهم می‌کنند. استفاده از تکنالوژی کمک باروری مانند ICSI و مشاوره جنتیکی، به‌خصوص در موارد دارای اسپرم اندک، از اهمیت کلینیکی بالایی برخوردار است. شناخت جامع ریزحذف‌های کروموزوم Y، شناسایی نواحی حساس و کاربرد روش‌های مالیکولی، نقش تعیین‌کننده‌ای در مدیریت ناباروری مردان و برنامه‌ریزی راه‌حل‌های پیشگیرانه دارد.

کلمات کلیدی: ازواسپرمی، الیگواسپرمی، توالی‌یابی جینومی، ریزحذف کروموزوم Y.

ناباروری مردان



A Review of AZFa, AZFb, and AZFc Microdeletions on the Y Chromosome and Their Association with Male Infertility

Abstract

Y-chromosome microdeletions are among the most common genetic abnormalities observed in men and are strongly associated with male infertility and disorders of spermatogenesis. The regions AZFa, AZFb, and AZFc on the Y chromosome are of particular importance because they contain critical genes involved in sperm production, and deletions within these regions may lead to azoospermia or oligozoospermia. The present study aims to provide a comprehensive review of Y-chromosome microdeletions from clinical, genetic, and population perspectives, as well as to examine current diagnostic and therapeutic approaches. This research employed a descriptive–analytical library-based method, in which reliable scientific sources and previous studies related to Y-chromosome microdeletions and their association with male infertility were systematically reviewed and analyzed. The findings from the reviewed studies indicate that complete deletion of the AZFa region is typically associated with a total absence of sperm, whereas deletions in the AZFb and AZFc regions may result in reduced sperm count or partial arrest of spermatogenesis. The prevalence of these microdeletions varies depending on genetic background, ethnicity, family history, and environmental factors. Molecular techniques such as polymerase chain reaction (PCR) and genomic sequencing represent essential tools for detecting and precisely mapping these deletions, thereby enabling more accurate prediction of fertility status. Furthermore, the use of assisted reproductive technologies (ART), particularly intracytoplasmic sperm injection (ICSI), along with genetic counseling, is of significant clinical importance, especially in cases where limited sperm are present. A comprehensive understanding of Y-chromosome microdeletions, the identification of critical genomic regions, and the application of advanced molecular methods play a crucial role in the management of male infertility and in developing effective preventive strategies.

Keywords: Y-chromosome microdeletion, male infertility, azoospermia, oligozoospermia, genomic sequencing.

مقدمه

ناباروری یکی از بی‌نظمی‌های جنسیکی مهم زندگی بشر است که تقریباً ۱۰ تا ۱۵ درصد از زوجها را تحت تأثیر قرار می‌دهد و پیامدهای روانی، اجتماعی و اقتصادی وسیعی دارد. در مردان، بی‌نظمی‌های کمی و کیفی در اسپرم‌ها حدود ۴۰ تا ۵۰ درصد از موارد ناباروری را تشکیل می‌دهد (Ristanovic *et al.*, 2007). عوامل فیزیکی، هورمونی، عفونی یا ایمنونولوژیک می‌توانند اسپرماتوژنز را تحت تأثیر قرار دهند، با این حال بیش از ۵۰ درصد موارد ناباروری مردان ناشناخته باقی مانده است. در بسیاری از این موارد، عوامل جنسیکی نقش تعیین‌کننده‌ای دارند؛ این عوامل می‌توانند کروموزومی یا تک‌جینی باشند، مانند سندرم کلینفلتر و سیستمیک فیروزیس (Li *et al.*, 2008; Ristanovic *et al.*, 2007; Yeom *et al.*, 2008).

یکی از دلایل مهم ناباروری جنسیکی، ریزحذف‌های کروموزوم Y است که در مردان مبتلا به ازواسپرمی و الیگواسپرمی شدید در حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد گزارش شده است (Khazamipour *et al.*, 2009; Shah *et al.*, 2003). کروموزوم Y حاوی جین‌های حیاتی مرتبط با اسپرم‌سازی است و حذف آن‌ها باعث ناباروری می‌شود و فرضیه فکتور ازواسپرمی^{۱۲۰} (AZF) را به وجود می‌آورد. این ریزحذف‌ها عموماً در سه ناحیه AZFa، AZFb و AZFc واقع در کروموزوم Yq11 رخ می‌دهند، که هر یک نقش متفاوتی در اسپرماتوژنز دارند (Elhawary *et al.*, 2010; Vicdan, 2002). حذف نواحی یاد شده می‌تواند باعث ازواسپرمی کامل یا کاهش تعداد اسپرم (الیگواسپرمی) شود. شیوع ریزحذف‌ها در جمعیت‌های مختلف تحت تأثیر تفاوت‌های جنسیکی، محیطی و تفاوت‌های منطقه‌ای قرار دارد و مطالعات نشان می‌دهند که بیش‌ترین حذف‌ها در ناحیه AZFc با فراوانی حدود ۶۰ درصد در مردان نابارور رخ می‌دهند (Wang *et al.*, 2010; Zaimy *et al.*, 2013). هدف این تحقیق (برسیس جامع و سیستماتیک) ریزحذف‌های کروموزوم Y و تأثیر آن‌ها بر ناباروری مردان، به خصوص ازواسپرمی، است. این مطالعه به شناسایی انواع ریزحذف‌ها، تظاهر کلینیکی هر نوع حذف، شیوع جمعیتی و عوامل مؤثر بر آن‌ها می‌پردازد و

مجموعه‌ای از نواحی جنسیکی واقع در بازوی بلند کروموزوم Y - Azoospermia Factor¹²⁰

هم‌چنین، روش‌های تشخیص مالیکولی و روش‌های تداوی موجود، از جمله تکنالوژی‌های کمک باروری و مشاوره جنتیکی، را تحلیل می‌کند تا به بهبود مدیریت ناباروری مردان کمک شود.

تمرکز جامع و سیستماتیک در این مطالعه بررسی در مورد ریزحذف‌های کروموزوم Y و تأثیر آن‌ها بر ازواسپرمی در مردان، شناسایی و معرفی انواع ریزحذف‌های کروموزوم Y و تظاهر کلینیکی مرتبط با هر نوع حذف در مردان مبتلا به ازواسپرمی می‌باشد. در نهایت راه‌حلی برای بهبود تشخیص زودهنگام و مدیریت بهتر ناباروری مردان به‌دلیل ریزحذف‌های کروموزوم Y که می‌توان گفت: باعث افزایش موفقیت تداوی‌های باروری در این نوع از مریضان می‌گردد.

روش تحقیق

این مطالعه از نوع مروری روایتی است که با هدف بررسی و تحلیل مطالعات منتشر شده پیرامون ریزحذف‌های کروموزوم Y انجام شد. جستجو منابع در پایگاه‌های معلوماتی Google scholar، Scopus و PubMed با استفاده از کلمات کلیدی AZFc, AZFb, AZFa انجام گردید. مقالات که به زبان‌های انگلیسی و روسی منتشر شده و به بررسی ریزحذف‌های نواحی مربوطه کروموزوم Y پرداخته بودند وارد مطالعه شدند. مقالات تکراری و غیر مرتبط و فاقد اطلاعات جنتیکی حذف گردید. در مجموع بیش از ۸۰ مقاله معتبر بررسی و نتایج آن‌ها به‌صورت موضوعی در بخش‌های مختلف عناوین طبقه‌بندی گردید.

نقش هر ناحیه (AZFc, AZFb, AZFa) در اسپرماتوجینز

دلایل اصلی در مردان نابارور میکرودلیشن‌های کروموزوم Y^{۱۲۱} (YCMDs) که منشاء جنتیکی دارد محسوب می‌گردد. به وجود آمدن این وضعیت عموماً به‌دلیل ایجاد حذف در ناحیه AZF بر روی کروموزوم Y است، که باعث اختلالات شدید ناباروری می‌گردد. ریزحذفی‌های یاد شده در مردان نابارور نسبت به جمعیت عمومی شیوع بیشتری دارند و تقریباً از ۴۰۰ مرد، یک نفر را تحت تأثیر قرار می‌دهد (Krausz *et al.*, 2024). تحقیقات انجام‌شده به این نتیجه رسیده‌اند که



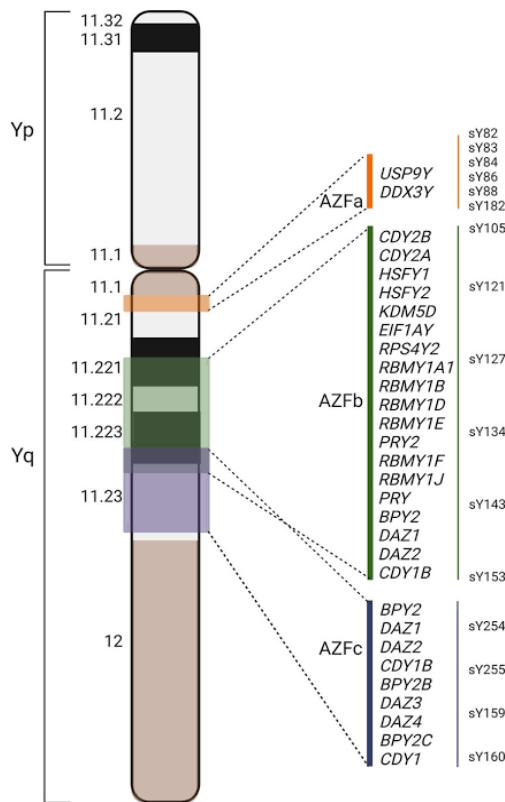
ریزحذف‌های کوچک در کروموزوم Y در بعضی از افراد، پدرانی با کروموزوم جنسی Y نورمال داشته‌اند. بنابراین، حذف‌ها به‌طور عمده بر اساس رخداد‌های جدید صورت می‌پذیرد و تحقیقات نشان‌دهنده آن است که در این ناحیه، سه زیر ناحیه دیگر وجود دارد که معمولاً حذف گردیده و نواحی یاد شده در قسمت‌های سر، قسمت میانی و انتهای کروموزوم Yq11 قرار گرفته‌اند و تست‌های تجزیه مالیکولی نشان می‌دهند که این سه زیر ناحیه اغلب مسئول اسپرماتوجینز هستند البته تمام جین‌ها را در بر نمی‌گیرد (Elhawary *et al.*, 2010).

تحقیقات نشان‌گر آن است که ریزحذف‌های کروموزوم Y در افراد مبتلا به اولیگواسپرمی شدید یعنی کم‌تر از یک میلیون اسپرماتوزوا در عوض هر میلی‌لیتر مشاهده می‌شود و به ندرت در مریضانی با غلظت اسپرم بیش از ۵ میلیون اسپرماتوزوا در هر میلی‌لیتر وجود دارد (Krausz *et al.*, 2003).

شایع‌ترین ریزحذف‌های ازواسپرمی در واقع حذف ناحیه AZFc شناخته‌شده که تقریباً ۱ به نسبت ۴۰۰۰ مرد تشخیص داده شده، که ۱۳ فیصد در مردان ازواسپرمی و ۶ فیصد در مردان مبتلا به اولیگواسپرمی شدید یافت می‌شود و در سال ۱۹۹۷ در ناحیه کروموزومی AZFb جینی شناخته شد، این ناحیه همانند DAZ یک پروتئین متصل شونده به RNA را کد می‌کنند که بنام جین RBMY که به‌طور اختصاصی در حجرات جنسی در بیضه‌ها جنینی و کلان‌سالان بیان می‌شود ولی در حجرات سوماتیک مانند سرتولی بیان نمی‌گردد و تحقیقات نشان داده است که اهمیت این جین در اسپرماتوجینز می‌باشد (Miyamoto *et al.*, 2015).

جین‌های حیاتی که مرتبط با تولید اسپرم هستند عبارت‌اند از: AZFb، AZFc، AZFa (AZFa)، شواهد و اسناد کافی برای اثبات آن وجود ندارد (Yu *et al.*, 2015). همان طوری که در شکل (۱) دیده می‌شود مهم‌ترین جین‌ها در نواحی سه‌گانه AZF که در اسپرماتوجینز دخیل و حذف در این نواحی را ایجاد کرده و مسئول ناباروری هستند عبارت‌اند از: DDX3Y1 و USP9Y در ناحیه AZFa، RBMY و PRY در ناحیه AZFb و DAZ در ناحیه AZFc است (Elhawary *et al.*, 2010). تحلیل و شناسایی حذف‌های کروموزوم Y یک تحقیق مهم در مطالعات ناباروری مردان است. در ناحیه یوکروماتین حذف‌های کوچک کروموزوم Y بر روی بازوی بزرگ کروموزوم Y در

فاصله ۵ و ۶ قرار گرفته، مردانی که دستخوش تزریق اسپرم به داخل سایتوپلازم^{۱۲۲} هستند، فراوانی حذف‌های کوچک کروموزوم Y از ۱ تا ۵۵ فیصد در مردان با سندروم حجرات سرتولی متفاوت است. نواحی مهم در جین‌های DAZ^{۱۲۳} و موتیف‌های اتصال یافته به RNA^{۱۲۴} بوده و مهم‌ترین کاندید برای ناحیه AZFc جین DAZ با چند کاپی که بنام خانواده جینی DAZ گفته می‌شود. در این خانواده تعداد دقیق جین‌ها مشخص نیست، اما با ساترن بلات مشخص شده که حداقل ۳ کاپی از آن وجود دارند (شکل ۲) (Ferlin *et al.*, 2005).



<https://link.springer.com/article/10.1186/s12610-023-00212-z>

122 -Inra Cutoplasmic Sperm Injection (ICSI)

123- Deleted Azoospermai

124 - RNA-Binding Motif (RBM)



شکل (۱) نواحی زیر حذف‌ها سه‌گانه

در طول تکامل پریمات‌ها جین‌های DAZ درون کروموزوم که منشأ آن از جین DAZL^{۱۲۵} است، روی کروموزوم ۳ انسان موقعیت داشته و از بین رفتن همولوگ DAZL از طریق توقف در مرحله پاکتین میوز ۱ علت ناباروری حشرات را نشان می‌دهد و باعث کاهش حجرات جنسی در موش‌ها نیز می‌گردد. مردان عقیم فاقد جین DAZ می‌باشند و توقف میوز در پاکتین ۱ را دارند و یا به صورت ساده باعث کاهش حجرات جنسی می‌شوند (Mau-Holzmann, 2005).

علائم کلینیکی ازواسپرمی بر گرفته شده از ریزحذف‌های کروموزوم Y

تقریباً ۱ فیصد مردان مبتلا به ازواسپرمی غیر انسدادی ریزحذف در ناحیه AZFa می‌باشند (Hopps *et al.*, 2003). همراه شدن حذف AZFa با نبود کامل حجرات جنسی با سندروم حجرات سرتولی^{۱۲۶} همراه است. توقف رشد حجره جنسی همراه با حذف AZFa در مرحله پاکتین سبب توقف میوسیس می‌گردد. حذف‌های AZFc باعث توقف بلوغ اسپرم یا کاهش آن همراه می‌شود. نظر به دلایل فوق حذف ناحیه AZF باعث فنوتایپ مخصوصی می‌گردد و جین‌های هر ناحیه در مرحله خاصی از تمایز حجرات جنسی عمل می‌کند (Spiridonov *et al.*, 2005). ناحیه حذف AZFa تقریباً ۷۹۲ کیلو باز (kb) و دارای دو جین عملکردی به نام‌های USP9Y که انزیم پپتیداز که یویکوئتین ۹ را کد می‌کند و DDX3Y که نام DBY شناخته می‌شود. پولی پپتید که امینواسیدهای (Asp-Glu-Ala-Asp) DEAD نمبر ۳ را کدگذاری می‌کند (Luddi *et al.*, 2009). حذف جزئی در ناحیه AZFa که شامل جین USP9Y می‌تواند منجر به الیگواسپرمی گردد (Song *et al.*, 2016). هم‌چنین، حذف‌های جزئی دیگری که در ناحیه AZFa که پیامدهایی از ازواسپرمی تا نرمواسپرمی را در بر می‌گیرد در تحقیقات دیگر شناسایی شده‌اند، این موضوع نشان‌دهنده نقش جزئی این جین در پروسه اسپرم‌سازی (اسپرماتوجینز) است (Wei *et al.*, 2015). ریزحذف‌های ناحیه AZFa با فراوانی پائین در مردان مبتلا به ازواسپرمی یا الیگوزواسپرمی مشاهده می‌شود. روش‌های جدید توالی‌یابی می‌توانند برای

125 -DAZ Like-Autosomal (DA2L)

126 - Certoli Cell Only Syndro

شناسایی ریزحذف‌های با دقت بالا در ناحیه AZFa در این مریضان مورد استفاده قرار گیرند (Liu *et al.*, 2017).

بر اساس تحقیقات امروزی، ریزحذف‌های کروموزوم Y می‌تواند به صورت کامل یا جزئی باشند، نواحی مختلفی را هم‌زمان تحت تأثیر قرار دهند و به دسته‌های (۵، ۰-۴ درصد) AZFa، (1-5%) AZFb، (1-3%) AZFb+c و (۶۰-۸۰ درصد) AZFc بر اساس فیصدی تقسیم می‌شوند (Costa *et al.*, 2014; Krausz *et al.*, 2018; Colaco & Modi, 2018; *al.*, 2008). ریزحذف‌های ناحیه AZFb عموماً با توقف بلوغ حجرات جنسی مرتبط هستند (Costa *et al.*, 2008; Soares *et al.*, 2012, 2012). ساختار فوق‌العاده تکرار شونده نواحی AZFc و AZFb احتمال ایجاد تنظیم مجدد کد جنتیکی را افزایش می‌دهد؛ تنظیم مجدد کد جنتیکی اضافی ممکن است تأثیرات آن بالای اسپرماتوجینز اهمیت داشته و یک‌تعداد از این نواحی سبب حذف جنتیکی گردیده و تقریباً دو ناحیه فوق را حذف می‌کنند حذف در ناحیه AZF از دو طریقه اصلی صورت می‌گیرد که شامل باز ترکیبی همولوگ غیرالیلی (NAHR^{۱۲۷}) بین نواحی P5 و P1 دیستال (به طول ۷,۷ میگاباز، با حذف ۴۲ واحد رونویسی) یا بین نواحی P1 و P5 (به طول ۷,۰ میگاباز، حذف ۳۸ واحد رونویسی) هستند (Repping *et al.*, 202).

شیوع ریزحذف‌های کروموزوم Y در جمعیت‌های مختلف

تحقیقات زیادی بر روی هزاران کروموزوم Y در مردان نابارور انجام شده است که نشان‌دهنده شیوع ریزحذف‌های AZF به‌خصوص (AZFc, AZFa, AZFb) که حدوداً ۵-۷ درصد در مردان نابارور دیده شده است. این شیوع در جمعیت‌های مختلف متفاوت بوده، به طوری که مردان نابارور امریکایی و آسیای شرقی بیش‌ترین و اروپایی‌ها کم‌ترین میزان حذف‌ها را دارند. هم‌چنین، حذف‌های جزئی در ناحیه AZFc مانند gr/gr و b2/b3 نیز با ناباروری در مردان ارتباط داشته، اما این ارتباط به قومیت وابسته است؛ به‌طور خاص، gr/gr با ناباروری در مردان قفقازی و مغولی و b2/b3 با ناباروری در مردان افریقایی و دراویدی مرتبط است (Colaco & Modi, 2018). بر اساس مقایسه تحقیقات انجام شده بین جمعیت مردان نابارور در فرانسه،



دنمارک و ایتالیا، موقعیت جغرافیایی و جمعیت دو عامل مهم در فراوانی حذف‌های کوچک می‌باشند (Krausz *et al.*, 2001). در میان ۱۰۰ مرد اردنی که از اقوام متفاوت بوده و از کلینیک‌های ناباروری در مناطق مرکزی اردن جمع‌آوری گردید. از این تعداد ۳۶ نفر مبتلا به ازواسپرمی تشخیص داده شدند. این مردان برای غربالگری از تخنیک PCR و ۱۶ نشان‌گر STS مورد استفاده قرار گرفتند. از موارد فوق چنین نتیجه گرفته شد ۳ مورد از ۸,۳ فیصد حذف‌ها YCMD شناسایی شد. دو نفر دارای حذف در ناحیه AZFc بودند و یک نفر حذف ترکیبی ناحیه AZFb همراه بخش‌هایی از نواحی AZFa و AZFc داشت (Batiha *et al.*, 2018). در سال ۲۰۱۸ به تعداد ۱۵۳ مریض مرد که شامل ۵۳ مرد مبتلا به ازواسپرمی مورد مطالعه قرار گرفتند. به‌خاطر غربالگری از مردان ازواسپرمی و برای شناسایی حذف‌های کروموزوم Y از تخنیک PCR چندگانه و شش مارکر STS مورد استفاده قرار گرفتند. فراوانی حذف‌های کروموزوم Y در میان مردان ازواسپرمی برابر با ۵۲,۸۳ فیصد (n= ۲۸) بود. به‌طور کلی حذف در ناحیه AZFc (۱۲ نفر - ۲۲,۶۴ فیصد) حذف ناحیه AZFb (۱۱ نفر - ۲۰,۷۵ فیصد) و حذف در ناحیه AZFa (۵ نفر - ۹,۴۳ فیصد) شناسایی گردید. (Al-Janabi *et al.*, 2020). در تونس با شرکت ۱۳۶ نفر که همگی آن‌ها از خانواده‌های تونسی متولد شده بودند تحقیقات انجام گرفت. افراد مورد مطالعه ۵۲ مرد با پارامترهای طبیعی اسپرم و ۸۴ مرد مریض، که از میان آن‌ها ۵۴ نفر مبتلا به ازواسپرمی بودند. مریضان مورد نظر به‌دلیل ناباروری با منشأ مردانه روش‌های ICSI/IVF^{۱۲۸} توصیه شد. در ۵۴ مرد مبتلا به ازواسپرمی در ۶ نفر حذف‌های میکروکروموزمی (YCMD) شناسایی شد که شیوعی معادل به ۱۱,۱ فیصد را نشان می‌دهد. از این تعداد چهار نفر دارای حذف در ناحیه AZFc، یک نفر دارای حذف در ناحیه AZFb و یک نفر دارای حذف ترکیبی AZFb+c بودند (Ahmed *et al.*, 2019). تحقیقات غربالگری حذف‌های کروموزوم Y (YCMD) در سودان در مرکز باروری السیر ابوالحسن در خارطوم سودان روی ۵۱ مرد نابارور که تحت کمک باروری قرار داشتند انجام گرفت. محققین در جریان تحقیق از روش عکس‌العمل زنجیره‌ای پلیمرز چندگانه (Multiplex PCR) و ۱۲ مارکر STS برای پوشش نواحی

زیر مجموعه AZFc، AZFb، AZFa و AZFd مورد استفاده قرار دادند. از میان ۵۱ مرد، ۲۱ نفر آغشته به ازواسپرمی غیر انسدادی (NOA^{۱۲۹}) بودند. در میان آن‌ها ۱۶ نفر دارای حذف‌های YCMD که نشان‌دهنده فراوانی ۶۴ فیصد در این نوع است. از میان این ۱۶ مرد ازواسپرمی مبتلا به YCMD سه نفر دارای حذف در ناحیه AZFc بوده و سه نفر دارای حذف در ناحیه AZFd، سه نفر دارای حذف ترکیبی AZFb و AZFc، دو نفر دارای حذف در AZFb بودند. هم‌چنین، دو نفر دارای حذف ترکیبی AZFc، AZFb و AZFd بودند و یک نفر نیز حذف ترکیبی در نواحی AZFb، AZFa و AZFc داشتند (Rochdi *et al.*, 2023). تجارب نشان می‌دهد که یک‌تعداد از مردان مصاب به کلاینفلتر غیر موزائیسیم و مبتلا به ازواسپرمی می‌توانند با روش ترزیق درون سیتوپلازم اسپرم شان اولاد را داشته باشند (Schiff *et al.*, 2005).

روش‌های تشخیص ریزحذف‌های کروموزوم Y

به‌صورت کلی قبل از بارداری و قبل از تولد، بهترین راه برای مردان دارای سقط مکرر، عواملی چون جنتیکی، بی‌نظمی‌های مادرزادی رحمی و یا ساختاری، اختلالات خود ایمنی، اختلال عملکرد غدد درون‌ریز، انواع عفونت‌ها و عوامل انعقاد خون در ایجاد این عارضه مؤثر هستند و بی‌نظمی‌های کروموزومی والدین از دلایل جنتیکی مهم RSA^{۱۳۰} به‌شمار می‌روند. سقط خود به خودی می‌تواند از بی‌نظمی‌های کروموزومی توسط یکی از والدین تولید کننده گامیت معیوب اتفاق بیفتد که به بی‌نظمی‌های جنسی منجر می‌شود (Dong *et al.*, 2014). حدوداً STS^{۱۳۱} ۳۰.۰ روی کروموزوم Y شناسایی شده است STS‌ها توالی از جنس DNA هستند که توسط تعامل زنجیره‌ای پولیمیراز تکثیر پیدا می‌کنند و نبود آن‌ها حذف STS را نشان می‌دهد و هم‌چنین، STS‌ها ممکن است برای یک خانواده از جین‌ها، یک جین و یا توالی ناشناخته را مشخص کند (Vicdan, 2002). در تنوع و میزان شیوع ریزحذف‌های کروموزوم Y، تفاوت‌های قومی و منطقه‌ای از جمله عوامل مؤثر به‌شمار می‌رود و نظر به موضوع فوق بی‌نظمی‌های فنوتایپی در حذف‌های نواحی AZF می‌تواند از

129 -Non-obstructive Azoospermia
130 -Recurrent Spontaneous Abortion
131 - Sequence Tagged Site (STS)



تأثیرات محیطی، بیان جین، اثرات متفاوت تغییرات جینی، نفوذ متغیر و حضور همولوگ اتوزومال باشد. مطالعات در دهه گذشته نشان دهنده فراوانی ریزحذف‌های کروموزوم Y است، که بیش‌ترین حذف‌های کروموزوم Y در ناحیه AZFc با فراوانی ۶۰ فیصدی در مردان مبتلا به ناباروری را نشان داده است (Wang et al., 2010). تفاوت در فراوانی حذف‌ها و نقاط حذف‌شده در تحقیقات مختلف احتمال دارد به دلیل تفاوت‌های جنتیکی جمعیت‌های مختلف، به‌خصوص هاپلوتیپ‌های کروموزوم Y، اثرات محیطی یا سابقه جنتیکی و هم‌چنین، به کار گرفتن پرایمرهای مختلف باشند (Zaimy et al., 2013).

نتایج تحقیقات اخیر نشان می‌دهد مواردی چون ازواسپرمی و اولیگواسپرمی - های غیر انسدادی که منشأ جنتیکی دارند یا مردانی با حذف‌های ناحیه AZFc با توجه تأثیرات منفی تدریجی ریزحذف‌های کروموزوم Y در تولید و کاهش تعداد اسپرم و حتی فقدان کامل در زمان بلوغ هستند، معاینات اندرولوژیکی توصیه می‌گردد. در صورت بی‌نظمی، اسپرم‌های سالم قبل از آسیب دیدن و بالا رفتن سن، اسپرم شخص مذکور ذخیره گردد (Wang et al., 2010). با توجه به تقسیم‌بندی مربوط به مایع منی، AZF پیش از انجام واریکوسلکتومی از اهمیت بالایی برخوردار است. چرا که حاملان حذف‌های کروموزوم (AZF) به احتمال زیاد از این عمل جراحی سودی نخواهند برد. گرچه در ابتداء شواهدی برخلاف این موضوع مطرح شده بود؛ اما مطالعات با توان احصائیوی بالاتر نتوانسته‌اند سودمندی کلینیکی تست حذف‌های کروموزوم Y را در مردان مبتلا به سندروم کلاین فلتز تأیید کنند (Choe et al., 2007; Sciarra et al., 2019; Simoni et al., 2008).

برای افرادی که آغشته به ازواسپرمی هستند انجام تست جنتیکی برای شناسایی حذف‌های کروموزوم Y (YCMD) به شدت توصیه می‌شود. حذف‌های نام‌برده شده کوچک‌تر از آن‌اند که توسط رویش‌های رایج سیتوجنتیکی قابل شناسایی باشند. مارکرهای ناحیه‌ی برچسب خورده شده توالی (STS) که در عکس‌العمل زنجیره پلیمرز^{۱۳۳} (PCR) عمل می‌کند برای شناسایی حذف در نواحی آسیب‌پذیر کروموزوم Y استندرد طلایی محسوب می‌گردد. مارکرها نظر به خصوصیات



اختصاصی بالایی که دارند قابلیت اطمینان و توانایی هدف‌گیرانه نواحی غیر پلی مورفیک انتخاب شده‌اند. تا به‌طور دقیق و دوام‌دار تشخیص انجام شود (Krausz *et al.*, 2024). با توجه به اثربخشی بالای روش microTESE، به نظر می‌رسد هیچ موقعیتی وجود ندارد که در آن استفاده از نقشه‌برداری با FNA منطقی باشد؛ چرا که صرف نظر از نتیجه این نقشه‌برداری - چه وجود اسپرم را نشان دهد و چه ندهد - در نهایت تصمیم به انجام microTESE گرفته خواهد شد. همان‌طوری که در دستورالعمل‌های انجمن طبی باروری آمریکا¹³³ (ASRM) و انجمن یورولوژی آمریکا¹³⁴ (AUA) نیز ذکر شده است. روش microTESE هم‌چنان به‌عنوان معیار طلایی (gold standard) شناخته می‌شود و ایمن‌ترین روش برای استخراج اسپرم در مردان مبتلا به ازواسپرمی غیر انسدادی (NOA) معرفی گردیده است (Schlegel, 2024).

اثرات کلینیکی و تداوی‌های موجود

در قدم اول برای تشخیص ازواسپرمی مشاوره‌دکلینیکی انجام می‌گردد که سؤالاتی از جمله طول مدت ازدواج و امیدواری برای حاملگی، مدت زمان رابطه و تعداد رابطه جنسی با همسر، استفاده الکل و کشیدن سیگار از مریض پرسیده می‌شود؛ بعد از آن برای اطمینان نمونه تست‌هایی مانند اندازه‌گیری هورمون‌ها، سونوگرافی اسپرمی (تشخیص وضعیت سیاه‌رگی و اسکروتوم)، بیوپستی بیضه‌ای، MRI¹³⁵ اولتراسوند ترانس رکتال، آنالیز منی، اندازه‌گیری BMI¹³⁶ و چند نمونه دیگر تست است. تنظیم اسپرم‌سازی توسط تعدادی از جین‌ها روی کروموزوم Y و اتوزوم صورت می‌گردد. با شدت نقص سپرماتوجینیک فراوانی حذف‌های کروموزوم Y افزایش پیدا می‌کند. در مردان ازواسپرمی تقریباً ۱۵ فیصد و در مردان الیگواسپرمی ۵ الی ۱۰ فیصد حذف‌های کروموزوم Y را نشان می‌دهند. در این صورت حذف‌های کروموزوم Y با تجزیه منی مشخص شده نمی‌تواند. انجام تعامل زنجیره پولی‌مراز برای بررسی حذف‌های کروموزوم Y مورد نیاز است. که تنوع فراوانی

133 - American Society for Reproductive Medicine

134 - American Urological Association

¹³⁵ - Magnetic resonance imaging

¹³⁶ - Body mass index



حذف‌ها وجود دارد مرحله که اسپرمتوجینز متوقف می‌شود ارتباط با حذف‌های AZF دارد ناحیه‌های موجود در قسمت AZF هر کدام در مرحله اسپرم‌سازی فعالیت می‌کنند و حذف هر ناحیه باعث توقف پیدا نمودن مرحله اختصاصی از اسپرم‌سازی می‌گردد (Chang *et al.*, 1999; Krausz *et al.*, 2001).

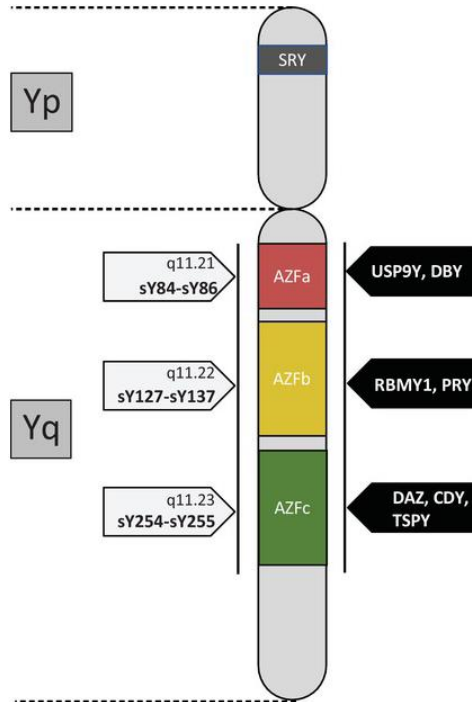
یافته‌های تحقیق

با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در زمینه‌ی تشخیص و تداوی، اهمیت مشاوره جنتیکی نباید نادیده گرفته شود، زیرا احتمال انتقال این بی‌نظمی‌ها به نسل بعدی وجود دارد. مشاوره دقیق پیش از بارداری می‌تواند به تصمیم‌گیری آگاهانه‌تر زوج‌ها کمک کند و از انتقال بی‌نظمی‌ها جلوگیری نماید. گرچه تشخیص جنتیکی به‌طور جهانی به‌عنوان بخشی ضروری از بررسی‌های تشخیصی ناباروری مردان شناخته و پذیرفته شده است، این تشخیص هم‌چنان به تعداد محدودی از تست‌های جنتیکی محدود می‌شود. تا فی‌الحال، جهش‌ها و تغییرات جنتیکی متعددی شناسایی شده‌اند؛ یک‌تعداد از این تغییرات دارای اثرات مستقیم یا غیر مستقیم احتمالی بر باروری هستند و یک‌تعداد دیگر دارای اثراتی هستند که هنوز به‌طور دقیق مشخص نشده‌اند (Wosnitzer, 2014). با وجود استفاده از تست‌هایی مانند آنالیز کاریوتایپ، میکرودلشن‌های بازوی بلند کروموزوم Y (Yq) و بررسی جین تنظیم‌کننده هدایت در فیروز سیستمیک (CFTR) و غربال‌گری بی‌نظمی‌های مرتبط با هیپوگنادیزم، هیپوگنآدوتروپیک مادرزادی، هنوز نیمی از موارد ناباروری مردانه بدون علت مشخص (ایدیوپاتیک) باقی می‌مانند (Krausz *et al.* 2018). تحقیقات بیش‌تر بر روی عوامل ناشناخته دخیل در این اختلال ضروری است تا سهم بالقوه تغییرات جینومی در وقوع ناباروری شناسایی گردد (Benkhalifa *et al.* 2014). هم‌چنین، لازم است پیامدهای کوتاه‌مدت و بلندمدت این تغییرات در اولادان افرادی که از روش‌های کمک باروری به‌عنوان تداوی استفاده می‌کنند، مورد بررسی قرار گیرد (Krausz *et al.* 2012).

براساس شکل (۲) بازوی کوتاه کروموزوم Y دارای نواحی ۱ الی ۴ و ناحیه کروماتین Yq شامل نواحی ۵ و ۶ و ناحیه هتروکرماتین هم شامل ناحیه ۱۷ است که



بعدها مجموعاً به ۴۳ زیر ناحیه تقسیم شده است (Vergnaud *et al.*, 1986). لوکس اسپرم‌سازی روی کروموزوم Y به ۳ ناحیه AZFc, AZFb, AZFa و AZFc به نام ازواسپرمی فکتور تعیین گردیده است. میکانیزم جنتیکی حذف‌های ناحیه Yq که در نقص اسپرم‌سازی در مردان نقش داشته؛ و هم‌چنین میکانیزم مالیکولی تغییر یافته در حذف‌های AZF به صورت کامل ناشناخته می‌باشد. اکثریت حذف‌ها بر اساس از دست دادن جین‌ها روی ناحیه AZFc و AZFb همراه است و حذف‌های AZF به‌وسیله نو ترکیبی هومولوگوس درون کروموزومی بین بلاک‌های توالی‌های تکراری درون ساختارهای پالیندرومی ایجاد می‌شوند (Huynh *et al.*, 2002). به صورت معمول حذف در نواحی قسمت سر، قسمت میانی و انتهایی Yq11 انجام می‌شود. این سه زیر ناحیه توسط تجزیه مالیکولی نشان داده شده که نه یک‌تعداد جین‌ها بلکه اغلب جین‌های مسئول در اسپرماتوجینز را در بردارند (Elhawary *et al.*, 2010).



<https://www.cambridge.org/core/books/abs/mens-reproductive-and-sexual-health-throughout-the-lifespan/implementing-genetic-testing-of->

شکل (۱) نواحی کروموزوم Y

نتیجه گیری

ناباروری مردان یکی از مهم‌ترین دغدغه‌های صحتی در جوامع امروزی است و در میان عوامل متعدد مؤثر بر آن، ریز حذف‌های کروموزوم Y جای‌گاه به‌خصوصی دارند. این حذف‌ها، که عموماً در نواحی AZFa، AZFb و AZFc اتفاق می‌افتند، با اختلال مستقیم در مرحله اسپرم‌سازی ارتباط دارند و اغلب باعث الیگواسپرمی یا ازواسپرمی می‌شوند. بررسی‌های متعدد نشان داده است که حذف در ناحیه AZFa معمولاً با فقدان کامل حجرات جنسی همراه است. درحالی‌که، حذف در ناحیه AZFc می‌تواند در یک‌تعداد موارد با وجود تعداد اندکی اسپرم در بافت بیضه همراه باشد. این تفاوت‌ها اهمیت کلینیکی تشخیص دقیق نوع حذف را در پیش‌بینی موفقیت تداوی‌های باروری نشان می‌دهد. توزیع جغرافیایی و قومی حذف‌های

کروموزوم Y نشان می‌دهد که عوامل جنتیکی جمعیتی، سابقه خانوادگی ناباروری و تماس با عوامل محیطی می‌توانند در ایجاد این اختلال نقش داشته باشند. بنابراین، غربال‌گری جنتیکی در مردان نابارور و ثبت معلومات اپیدمیولوژیک در سطح ملی می‌تواند به درک بهتر الگوهای ایجاد این حذف‌ها کمک کند. از نظر تشخیصی، روش‌های مالیکولی مانند PCR چندگانه و تعیین توالی جینوم به‌عنوان وسیله‌ی طلایی، شناسایی حذف‌های کروموزوم Y شناخته می‌شوند. این روش‌ها دقت بالایی در تشخیص حذف‌های کوچک دارند و می‌توانند به‌طور مستقیم در تصمیم‌گیری‌های تداوی مؤثر باشند. از نظر تداوی، تکنالوژی کمک‌باروری از جمله تزریق اسپرم داخل سایتوپلازم تخمک (ICSI) راه‌حلی امیدبخش برای مریضان دارای حذف‌های جزئی محسوب می‌شود به‌خصوص، در مواردی که هنوز تعداد کمی اسپرم قابل استخراج در بافت بیضه وجود دارد.

در مجموع، ریزحذف‌های کروموزوم Y نه تنها به‌عنوان عامل مهم ناباروری مردان شناخته می‌شوند، بلکه مطالعه آن‌ها می‌تواند به درک عمیق‌تری از میکانیسم‌های تنظیم اسپرم‌سازی و طراحی تداوی‌های جنتیکی آینده باعث شود. توسعه بانک‌های اطلاعاتی جنتیکی منطقه‌ای و همکاری‌های چند رشته‌ای بین متخصصان جنتیک، یورولوژی و بیولوژی مالیکولی، راه را برای پیش‌گیری و تداوی مؤثرتر ناباروری مردان هموار خواهد ساخت.



References

- Ahmed, A. S., El-Dessouky, M. A., Fahmi, A. A., ElRefaey, F. A., & ElNahass, Y. H. (2019). Detection of Y-Chromosome microdeletions in Egyptian infertile males. *Journal of Scientific Research in Science*, 36(1), 512–525.
- Al-Janabi, A. M., Rahim, A. I., Faris, S. A., Al-Khafaji, S. M., & Jawad, D. (2020). Prevalence of Y chromosome microdeletion in azoospermic infertile males of Iraqi population. *Journal of Genetics*, 99(1), 18.
- Batiha, O., Haifawi, S., Al-Smadi, M., Burghel, G. J., Naber, Z., Elbetieha, A. M., Bodoor, K., Al Sumadi, A., Swaidat, S., & Jarun, Y. (2018). Molecular analysis of CAG repeat length of the androgen receptor gene and Y chromosome microdeletions among Jordanian azoospermic infertile males. *Andrologia*, 50(4), e12979.
- Chang, P. L., Sauer, M. V., & Brown, S. (1999). Y chromosome microdeletion in a father and his four infertile sons. *Human Reproduction*, 14(11), 2689–2694.
- Choe, J. H., Kim, J. W., Lee, J. S., & Seo, J. T. (2007). Routine screening for classical azoospermia factor deletions of the Y chromosome in azoospermic patients with Klinefelter syndrome. *Asian Journal of Andrology*, 9(6), 815–820.
- Colaco, S., & Modi, D. (2018). Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(1), 14.
- Costa, P., Gonçalves, R., Ferrás, C., Fernandes, S., Fernandes, A. T., Sousa, M., & Barros, A. (2008). Identification of new breakpoints in AZFb and AZFc. *Molecular Human Reproduction*, 14(4), 251–258.
- Dong, Y., Li, L. L., Wang, R. X., Yu, X. W., Yun, X., & Liu, R. Z. (2014). Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of chromosome abnormalities or polymorphisms. *Genet Mol Res*, 13(2), 2849–2856.
- Elhawary, N. A., Seif-Eldin, N. S., Zaki, M., Diab, H., Teama, S., & Saleh, S. A. (2010). Common Tag STSs in the AZF region associated with



- azoospermia and severe oligospermia in infertile Egyptian men. *Open Androl J*, 2(1), 11–18.
- Ferlin, A., Garolla, A., & Foresta, C. (2005). Chromosome abnormalities in sperm of individuals with constitutional sex chromosomal abnormalities. *Cytogenetic and Genome Research*, 111(3–4), 310–316.
- Hopps, C. V., Mielnik, A., Goldstein, M., Palermo, G. D., Rosenwaks, Z., & Schlegel, P. N. (2003). Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Human Reproduction*, 18(8), 1660–1665.
- Huynh, T., Mollard, R., & Trounson, A. (2002). Selected genetic factors associated with male infertility. *Human Reproduction Update*, 8(2), 183–198.
- Khazamipour, N., Noruzinia, M., Fatehmanesh, P., Keyhaneh, M., & Pujol, P. (2009). MTHFR promoter hypermethylation in testicular biopsies of patients with non-obstructive azoospermia: the role of epigenetics in male infertility. *Human Reproduction*, 24(9), 2361–2364.
- Krausz, C., Forti, G., & McElreavey, K. (2003). The Y chromosome and male fertility and infertility 1. *International Journal of Andrology*, 26(2), 70–75.
- Krausz, C., Hoefsloot, L., Simoni, M., & Tüttelmann, F. (2014). EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology*, 2(1), 5–19.
- Krausz, C., Navarro-Costa, P., Wilke, M., & Tüttelmann, F. (2024). EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state of the art 2023. *Andrology*, 12(3), 487–504.
- Krausz, C., Rajpert-De Meyts, E., Frydelund-Larsen, L., Quintana-Murci, L., McElreavey, K., & Skakkebaek, N. E. (2001). Double-blind Y chromosome microdeletion analysis in men with known sperm parameters and reproductive hormone profiles: microdeletions are specific for spermatogenic failure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(6), 2638–2642.



- Li, Z., Haines, C. J., & Han, Y. (2008). "Micro-deletions" of the human Y chromosome and their relationship with male infertility. *Journal of Genetics and Genomics*, 35(4), 193–199.
- Liu, X.-Y., Zhang, H.-Y., Pang, D.-X., Xue, L.-T., Yang, X., Li, Y.-S., & Liu, R.-Z. (2017). AZFa microdeletions: occurrence in Chinese infertile men and novel deletions revealed by semiconductor sequencing. *Urology*, 107, 76–81.
- Luddi, A., Margollicci, M., Gambera, L., Serafini, F., Cioni, M., De Leo, V., Balestri, P., & Piomboni, P. (2009). Spermatogenesis in a man with complete deletion of USP9Y. *New England Journal of Medicine*, 360(9), 881–885.
- Mau-Holzmann, U. A. (2005). Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenetic and Genome Research*, 111(3–4), 317–336.
- Miyamoto, T., Minase, G., Okabe, K., Ueda, H., & Sengoku, K. (2015). Male infertility and its genetic causes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 41(10), 1501–1505.
- Repping, S., Skaletsky, H., Lange, J., Silber, S., Van Der Veen, F., Oates, R. D., Page, D. C., & Rozen, S. (2002). Recombination between palindromes P5 and P1 on the human Y chromosome causes massive deletions and spermatogenic failure. *The American Journal of Human Genetics*, 71(4), 906–922.
- Ristanovic, M., Bunjevacki, V., Tulic, C., Novakovic, I., & Nikolic, A. (2007). Molecular analysis of Y chromosome microdeletions in idiopathic cases of male infertility in Serbia. *Russian Journal of Genetics*, 43, 705–708.
- Rochdi, C., Bellajdel, I., El Moudane, A., El Assri, S., Mamri, S., Taheri, H., Saadi, H., Barki, A., Mimouni, A., & Choukri, M. (2023). Hormonal, clinical, and genetic profile of infertile patients with azoospermia in Morocco. *Pan African Medical Journal*, 45(1).
- Schiff, J. D., Palermo, G. D., Veeck, L. L., Goldstein, M., Rosenwaks, Z., & Schlegel, P. N. (2005). Success of testicular sperm injection and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(11), 6263–6267.



- Sciarra, F., Pelloni, M., Faja, F., Pallotti, F., Martino, G., Radicioni, A. F., Lenzi, A., Lombardo, F., & Paoli, D. (2019). Incidence of Y chromosome microdeletions in patients with Klinefelter syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 42(7), 833–842.
- Shah, K., Sivapalan, G., Gibbons, N., Tempest, H., & Griffin, D. K. (2003). The genetic basis of infertility. *REPRODUCTION-CAMBRIDGE-*, 126(1), 13–25.
- Simoni, M., Tüttelmann, F., Gromoll, J., & Nieschlag, E. (2008). Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome: the extended Münster experience. *Reproductive Biomedicine Online*, 16(2), 289–303.
- Soares, A. R., Costa, P., Silva, J., Sousa, M., Barros, A., & Fernandes, S. (2012). AZFb microdeletions and oligozoospermia—which mechanisms? *Fertility and Sterility*, 97(4), 858–863.
- Song, S.-H., Chiba, K., Ramasamy, R., & Lamb, D. J. (2016). Recent advances in the genetics of testicular failure. *Asian Journal of Andrology*, 18(3), 350–355.
- Spiridonov, N. A., Wong, L., Zerfas, P. M., Starost, M. F., Pack, S. D., Paweletz, C. P., & Johnson, G. R. (2005). Identification and characterization of SSTK, a serine/threonine protein kinase essential for male fertility. *Molecular and Cellular Biology*, 25(10), 4250–4261.
- Vergnaud, G., Page, D. C., Simmler, M.-C., Brown, L., Rouyer, F., Noel, B., Botstein, D., de La Chapelle, A., & Weissenbach, J. (1986). A deletion map of the human Y chromosome based on DNA hybridization. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 41(10), 641–643.
- Vicdan, A. (2002). *Genetic aspects of human male infertility: the frequency of chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in severe male factor infertility*.
- Wang, R.-X., Fu, C., Yang, Y.-P., Han, R.-R., Dong, Y., Dai, R.-L., & Liu, R.-Z. (2010). Male infertility in China: laboratory finding for AZF microdeletions and chromosomal abnormalities in infertile men from Northeastern China. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 27(7), 391–396.



- Wei, W., Fitzgerald, T., Ayub, Q., Massaia, A., Smith, B. B., Dominiczak, A. A., Morris, A. A., Porteous, D. D., Hurles, M. E., & Tyler-Smith, C. (2015). Copy number variation in the human Y chromosome in the UK population. *Human Genetics*, 134(7), 789–800.
- Yeom, H.-J., Her, Y.-S., Oh, M.-J., Paul, S., Park, M.-S., Yeoun, J.-P., Jung, J.-W., Lee, S., & Hwang, S. Y. (2008). Application of multiplex bead array assay for Yq microdeletion analysis in infertile males. *Molecular and Cellular Probes*, 22(2), 76–82.
- Yu, X.-W., Wei, Z.-T., Jiang, Y.-T., & Zhang, S.-L. (2015). Y chromosome azoospermia factor region microdeletions and transmission characteristics in azoospermic and severe oligozoospermic patients. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(9), 14634.
- Zaimy, M. A., Kalantar, S. M., Sheikhha, M. H., Jahaninejad, T., Pashaiefar, H., Ghasemzadeh, J., & Zahraei, M. (2013). The frequency of Yq microdeletion in azoospermic and oligospermic Iranian infertile men. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 11(6), 453.