

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## Frequency of Y chromosome microdeletions in men with oligozoospermic infertility. A literature review

Andrius Čitavičius<sup>1</sup>, Arūnas Petkevičius<sup>1</sup>, Rytis Tumasonis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Lithuanian University of Health Sciences, Medicine Faculty*

*Kaunas, Lithuania*

### Abstract

Infertility – inability for a couple to achieve a clinical pregnancy within 12 months, while having regular unprotected sexual intercourse. Around 15% of couples worldwide seek medical help due to failure to conceive a child during the first 12 months of having regular unprotected sexual intercourse. Male infertility is a multifactorial disorder, which affects around 7% of total male population. As many as 48,5% of infertile men were diagnosed with oligozoospermia. Y chromosome microdeletion is the most common genetic disorder that causes male infertility due to oligozoospermia. Y chromosome microdeletions cause infertility in approximately 1 in 2000 or in 3000 men. After analyzing 4 case-control studies samples, Y chromosome microdeletions were detected in 239 of 3522 (6,79%) men, 239 of 2872 (8,32%) infertile men in case group and in 85 of 1665 (5,11%) infertile men with oligozoospermia. Y chromosome microdeletions were not detected in any of the fertile men in control group. Microdeletions of the AZFc region of the Y chromosome are detected in about 80% of men with confirmed infertility due to oligozoospermia. Microdeletions of AZFa and AZFb/c regions are significantly less common (each approximately 5%), and in AZFb and AZFa/c regions they are ever rarer – less than 2.5% of all cases.

**Keywords:** infertility, male infertility, oligozoospermia, Y chromosome microdeletions.

# Y chromosomos mikrolecijų dažnumas tarp nevaisingų vyrų dėl oligozoospermijos. Literatūros analizė

Andrius Čitavičius<sup>1</sup>, Arūnas Petkevičius<sup>1</sup>, Rytis Tumasonis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Medicinos Fakultetas

Kaunas, Lietuva

## Santrauka

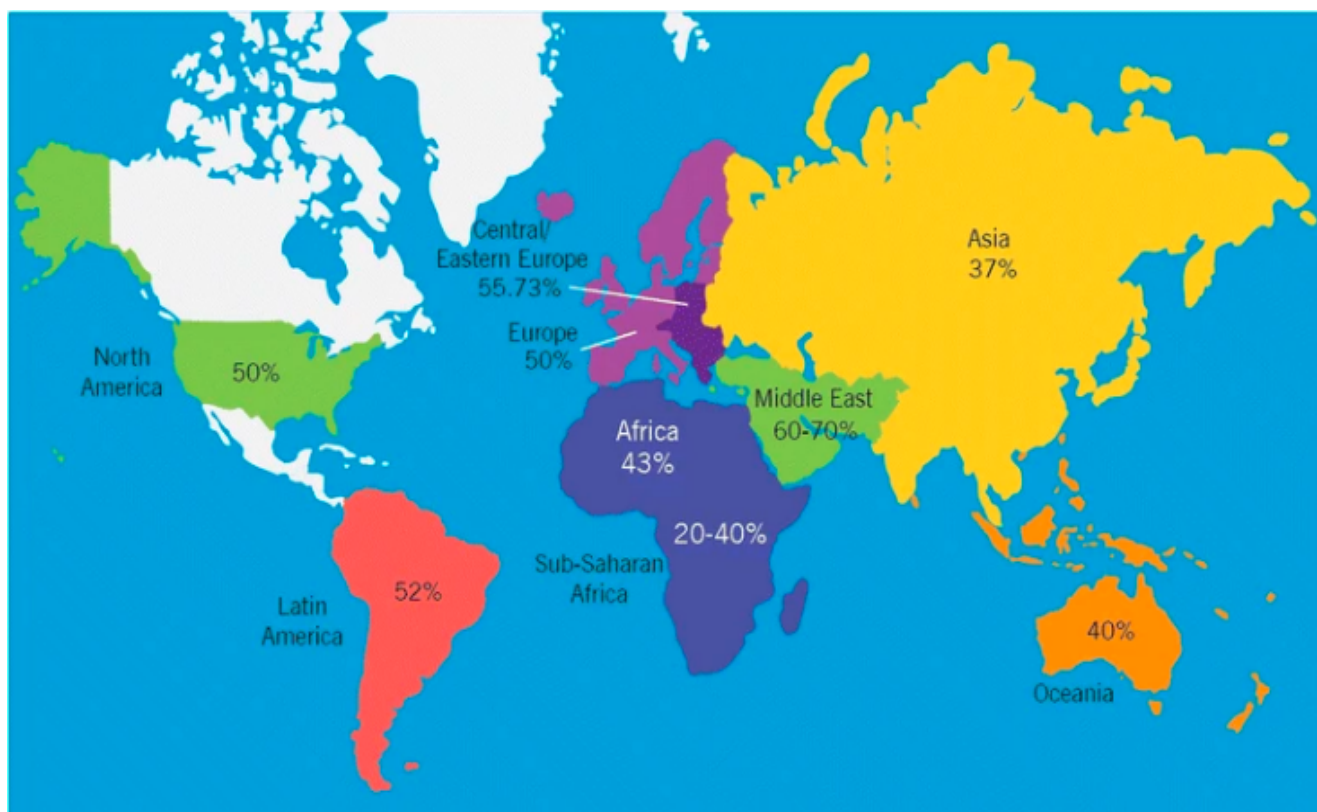
Nevaisingumas - tai negalėjimas pastoti per 12 mėnesių esant reguliariems lytiniais santykiams, porai nevarojant jokių kontracepcijos priemonių. Apie 15% porų bendroje pasaulio populiacijoje negali susilaukti vaikų per pirmus 12 mėnesių esant reguliariems lytiniais santykiams, todėl kreipiasi į sveikatos priežiūros specialistus. Vyrų nevaisingumas yra daugiaveiksnis sveikatos sutrikimas, kuris gali pasireikšti apie 7% bendrosios vyrų populiacijos. Net iki 48,5% nevaisingų vyrų buvo nustatyti oligozoosperminiai pokyčiai. Dažniausiai nustatoma genetinė patologija, lemianti vyrų nevaisingumą dėl oligozoospermijos, yra Y chromosomos mikrolecijos. Y chromosomos mikrolecijos sukelia nevaisingumą maždaug 1 iš 2000 ar 1 iš 3000 vyrų. 4-ių analizuotų tyrimų bendroje imtyje Y chromosomos mikrolecijos buvo nustatytos 239 iš 3522 (6,79%) vyrų, 239 iš 2872 (8,32%) nevaisingų vyrų, esančių atvejų grupėje, 85 iš 1665 (5,11%) nevaisingų vyrų, su oligozoosperminiais pokyčiais. Y chromosomos mikrolecijos nebuvo nustatytos nė vienam iš kontrolės grupėje esančių vaisingų vyrų. Dažniausiai (apie 80 proc.), vyrams, kuriems patvirtintas nevaisingumas dėl oligozoospermijos, nustatomos AZFc regiono Y chromosomos mikrolecijos. Žymiai rečiau nustatomos AZFa ir AZFb/c regionų iškritos (po 5 proc.), AZFb ir AZFa/c regionuose - rečiau nei po 2,5 proc. atvejų.

**Raktiniai žodžiai:** nevaisingumas, vyrų nevaisingumas, oligozoospermija, Y chromosomos mikrolecijos.

## 1. Įvadas

Pagal Pasaulio Sveikatos Organizaciją (PSO) nevaisingumas apibrėžiamas kaip negalėjimas pastoti per 12 mėnesių esant reguliariems lytiniam santykiams, porai nevarojant jokių kontracepcijos priemonių [1]. Šiais laikais nevaisingumas yra skaudi problema paplitusi tiek Lietuvoje, tiek visame pasaulyje. Apie 15% porų bendrojoje pasaulio populiacijoje negali susilaukti vaikų per pirmus 12 mėnesių esant reguliariems lytiniam santykiams, todėl kreipiasi į sveikatos priežiūros specialistus. 1 iš 8 porų susiduria su problemomis bandydamos susilaukti pirmojo vaiko, 1 iš 6 porų – bandydamos susilaukti antrojo vaiko [2]. Terminas „nevaisingumas“ apibrėžia poros negalėjimą

susilaukti palikuonių, tai reiškia, kad nevaisingumą gali sąlygoti atskirai moters nevaisingumas, atskirai vyro nevaisingumas bei abu (tiek vyro, tiek moters) nevaisingumai kartu. Remiantis publikuotais duomenimis, apie 50% porų, kurios kreipėsi į sveikatos priežiūros specialistus dėl nevaisingumo, buvo nustatytas tik moters nevaisingumas, 20-30% buvo nustatytas tik vyro nevaisingumas, likusiems 20-30% buvo nustatyta tiek vyro, tiek moters nevaisingumas [3]. Tai rodo, kad vyro nevaisingumas turi įtakos apie 50% visų poros nevaisingumo atvejų bendrojoje pasaulio populiacijoje. Dėl įvairių veiksnių įtakos šis skaičius gali keistis priklausomai nuo geografinio regiono, kuriame buvo renkami duomenys (*paveikslas 1*).



*Paveikslas 1. Pasaulio žemėlapis, kuriame pažymėti regionai ir procentai atvejų, kuomet poros nevaisingumui turėjo įtakos vyro nevaisingumas [3].*

## 2. Vyrų nevaisingumas ir oligozoospermija

Vyrų nevaisingumas yra daugiaveiksnis sveikatos sutrikimas, kuris gali pasireikšti apie 7% bendrosios vyrų populiacijos [4]. Remiantis vieno iš didesnių kohortinių tyrimų publikuotais duomenimis, net 48,5% nevaisingų vyrų buvo nustatyti oligozoosperminiai pokyčiai [5]. Dažniausiai nustatomi priežastiniai veiksniai susiję su vyrų nevaisingumu yra: įgytos arba įgimtos šlapimo ir lytinių organų sistemų anomalijos, vėžiniai susirgimai, šlapimo ir lytinių organų sistemų infekcijos, endokrininės sistemos sutrikimai ir ligos, sisteminės, imunologinės ligos, erekcijos ir ejakuliacijos sutrikimai bei įvairios genetinės anomalijos [2]. Tačiau iki 30-40% atvejų, nevaisingiems pacientams nustatytus spermos patologinius pakitimus ir net apie 75% atvejų nevaisingiems pacientams su oligozoospermija, nerandama jokių žinomų veiksnių, galėjusių sąlygoti šiuos spermos pokyčius (idiopatinis vyrų nevaisingumas) [2,6]. Dėl tokio didelio kiekio neišaiškintų priežasčių atvejų manoma, kad idiopatinio vyrų nevaisingumo sukeltus spermos pokyčius gali sąlygoti dar neištirti genetiniai veiksniai [2,7].

Vyrų nevaisingumas sukeltas genetinių veiksnių gali pasireikšti specifinėms genetinėms ligoms ir sindromams būdingais anatominiiais, histologiniais, spermos kokybiniais ir kiekybiniais pokyčiais bei hormoniniu disbalansu [4]. Europos Urologijos Asociacijos (EUA) pateiktose naujausiose vyrų nevaisingumo gairėse rekomenduojama spermos pokyčius vertinti remiantis PSO išleistu „Žmogaus Spermos Tyrimo ir Apdoravimo Laboratoriniu Žinyne (5-asis leidimas)“ [2]. Jame išskiriami šie pagrindiniai spermos kiekybiniai ir kokybiniai pokyčiai, kuriuos yra svarbu diferencijuoti tarpusavyje [8]:

- azoospermija (spermatozoidų ejakuliate neaptinkama),
- astenozoospermija (judančių spermatozoidų procentas ejakuliate yra mažesnis negu nurodyta ribinė vertė (<32%)),
- teratozoospermija (morfologiškai normalių spermatozoidų procentas ejakuliate yra mažesnis negu nurodyta ribinė vertė (<4%)),
- oligozoospermija (spermatozoidų skaičius ejakuliate yra mažesnis negu nurodyta ribinė vertė (<15 milijonų/ml)).

Galimos ir šių spermos pokyčių kombinacijos, pavyzdžiui asteno-teratozoospermija, oligo-astenozoospermija, oligo-teratozoospermija ir kitos. Kai kada net trys anomalijos (oligozoospermija, astenozoospermija bei teratozoospermija) yra randamos to paties paciento ejakuliate mėginiuose, tuomet tai vadinama oligo-asteno-teratozoospermijos sindromu [2,8]. Kai kuriuose šaltiniuose oligozoospermija dar skirstoma į švelnią (spermatozoidų skaičius ejakuliate 15-10 milijonų/ml), vidutinę (spermatozoidų skaičius ejakuliate 10-5 milijonai/ml) ir sunkią (spermatozoidų skaičius ejakuliate <5 milijonai/ml) [9].

Oligozoospermija gali sąlygoti vyrų nevaisingumą sukeltą genetinių veiksnių, tačiau ji pasireiškia ne visais atvejais. Dažniausiai nustatoma genetinė patologija, lemianti vyrų nevaisingumą dėl oligozoospermijos, yra Y chromosomos mikrodelecijos [2,10].

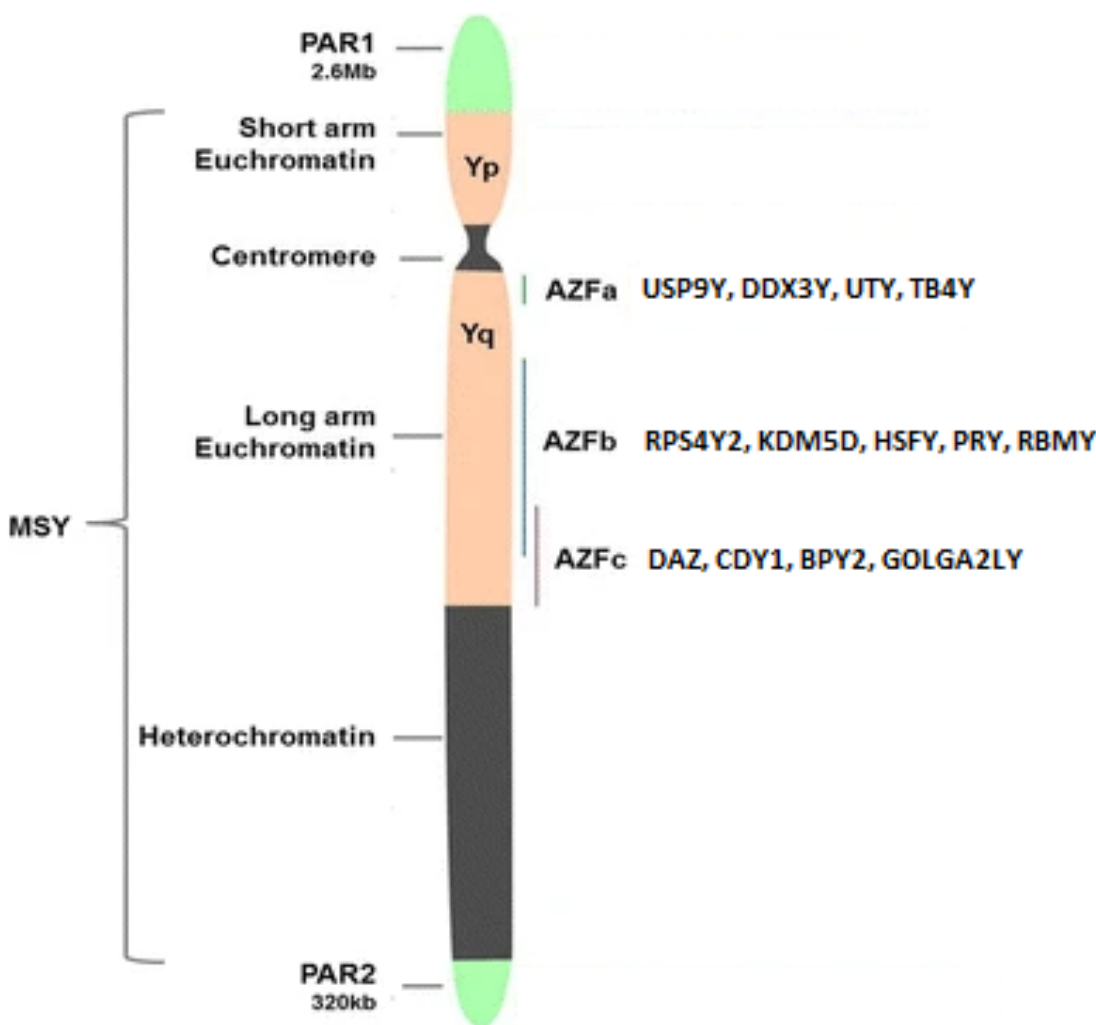
## 3. Y chromosomos mikrodelecijos

Y chromosomos mikrodelecijos apibūdinamos kaip submikroskopinių segmentų proksimaliniame ilgojo Y chromosomos peties gale iškritos, pašalinančios dalis arba visą azoospermijos veiksnio regioną (AZF) regioną [11]. Šios mikrodelecijos tiesiogiai paveikia sėklidžių vystymąsi bei sveikų spermatozoidų gamybą sėklidėse ir jų brendimą, dėl to pasireiškia azoospermija ar įvairaus sunkumo oligozoospermija [12]. Šios mikrodelecijos yra tiesioginis veiksnys sąlygojantis nevaisingumą 10-15%

azoospermijos atvejų, 5-10% oligozoospermijos ir 5% sunkios oligozoospermijos atvejų. Y chromosomos mikrodelecijos sukelia nevaisingumą maždaug 1 iš 2000 ar 1 iš 3000 vyrų [12-14].

Y chromosoma yra akrocentrinė chromosoma, sudaryta iš dviejų pseudoautosominių regionų (PAR), trumpojo peties (Yp) ir ilgojo peties (Yq), atskirtų centromeros. Abu PAR, Yp ir mažesnė dalis Yq yra sudaryti iš euchromatino, o likusi didesnė, distalinė Yq dalis yra sudaryta iš heterochromatino. Už vyrų vaisingumą atsakingi genai yra genetiškai aktyviose lokalizacijose, sudarytose iš euchromatino [4,10,11]. Dažniausiai pasitaikančios Y chromosomos

mikrodelecijos įvyksta Yq11 regione – azoospermijos veiksnio regione (angl. *azoospermia factor region*, *AZF region*). Yq11 AZF lokusas skirstomas į tris smulkesnius regionus: AZFa, AZFb ir AZFc. AZFa ir AZFb regionuose įvykusios mikrodelecijos nustatomos retai, lyginant su AZFc regiono mikrodelecijomis, tačiau jų sukeltas nevaisingumas yra sunkus, pasireiškiantis azoospermija ar sunkia oligozoospermija. Tuo tarpu AZFc regiono mikrodelecijų sukeliama pokyčiai gali būti nuo azoospermijos iki lengvos oligozoospermijos [11,15].



Paveikslas 2. Žmogaus Y chromosomos struktūra [11].

AZFa lokusas yra proksimalinėje Yq11 regiono dalyje, jame išskiriami 2 pagrindiniai genai, lemiantys vyrų vaisingumą [11,15-17]:

- *USP9Y* – 170 kb ilgio genas, susidedantis iš 46 egzonų; koduoja didelį 2555 aminorūgščių dydžio polipeptidą, dalyvaujantį pirminių lytinių ląstelių vystymesi.
- *DDX3Y* – 15,5 kb ilgio genas, susidedantis iš 17 egzonų; koduoja nuo ATP priklausomą *DEAD [asp-glu-ala-asp] box* RNR helikazę, ši kontroliuoja ciklino E1, baltymo, būtino lytinės ląstelės dalijimosi ciklo progresui iš G1 į S fazę, transliacijos pradžią.

AZFb lokusas yra centrinėje Yq11 regiono dalyje, 3,2 Mb ilgio, 1,5 Mb persidengia su AZFc lokusu. Jame išskiriami 5 pagrindiniai genai, veikiantys vyrų vaisingumą [11,14,18-23]:

- *RPS4Y2* – genas, koduojantis ribosominio subvieneto baltymą, kuris reikalingas mRNR susijungimui su ribosoma; dalyvauja spermatogenezės proceso post-transkripcinėje reguliacijoje.
- *KDM5D* – genas, koduojantis fermentą, dalyvaujantį chromosomų kondensacijos procese vykstant mejozei.
- *HSFY* – tiksli šio geno koduojamo baltymo funkcija nenustatyta, tačiau žinoma, kad esant vyrų pirminių lytinių ląstelių brendimo sustojimui, šio baltymo kiekis yra smarkiai sumažėjęs; tai rodo, kad baltymas yra susijęs su spermatogenezės reguliacija.
- *PRY* – genas, koduojantis baltymą atsakingą už nenormalių spermatozoidų apoptozę.
- *RBMY* – svarbiausias AZFb regiono genas, koduojantis baltymus, atsakingus už mejozės ir premejozinių procesų reguliaciją, sudarant baltymo-baltymo ir baltymo-RNR kompleksus.

AZFc lokusas yra distalinėje Yq11 regiono dalyje, 4,5 Mb ilgio, jame išskirtos pasitaiko dažniausiai. Šiame regione išskiriami 4 pagrindiniai genai, veikiantys vyrų vaisingumą [11,24-29]:

- *DAZ* – genas, koduojantis RNR rišančius baltymus, veikiančius visose pirminių lytinių ląstelių vystymosi stadijose (tiek formavimosi, tiek mejozėje progresijoje). Apie 10% vyrų su spermatogenezės defektais yra randama šio geno iškrita.
- *CDY1* – genas, koduojantis baltymą dalyvaujantį chromatinu remodeliacijoje ir veikiančią kaip histonų acetiltransferazę.
- *BPY2* – genas, atsakingas už pirminių lytinių ląstelių vystymąsi, koduoja mažą teigiamo krūvio baltymą, dalyvaujantį citoskeletinėje reguliacijoje spermatogenezės metu. Šio geno pokyčiai yra ypač būdingi Kinijos ir Indijos nevaisingų vyrų populiacijoje.
- *GOLGA2LY* – genas, kurio koduojamo baltymo funkcijos tiksliai nenustatytos, tačiau pastebėta, kad pacientų, su šio geno iškritom, ejakulate yra sumažėjusi spermatozoidų koncentracija ir judrumas.

Nepriklausomai nuo geografinio regiono, dažniausiai nustatomos AZFc lokuso išskirtos (60-70%), žymiai rečiau randamos AZFa (0,5-4%) bei AZFb+c (1-3%) lokusų išskirtos [11,30].

Y chromosomoje yra daug genų lemiančių vyriškos lyties determinaciją, lytinį brendimą ir vystymąsi. Jie yra tiesiogiai atsakingi už baltymų, dalyvaujančių spermatogenezėje, gamybą. Įvykus kelių genų arba rečiau vieno geno iškritoms šiuose regionuose sutrinka anksčiau minėtų baltymų, dalyvaujančių spermatogenezėje, gamyba. Dėl to sutrinka spermatozoidų gamyba, vystymasis, brendimas – sutrikdoma normali spermatogenezė, vyras tampa nevaisingas [12].

Y chromosomos mikrodelecijos vyrams pasireiškia azoospermija ir įvairių lygių oligozoospermija, priklausomai nuo iškritos apimto regiono dydžio ir lokalizacijos. ~30% AZF regiono iškritų atvejų spermos pokyčiai yra vienintelis požymis, ~70% atvejų objektyvaus tyrimo metu gali būti nustatomos sumažėjusios sėklidės (mikroorchidizmas). Pacientams su AZFa ir AZFb/c regionų mikrodelecijomis nustatomi sunkensi nevaisingumo atvejai, negu pacientams su AZFc regiono mikrodelecijomis [12,13]. Y chromosomos AZF regiono mikrodelecijos diagnozuojamos naudojant vektorinės lyginamosios genomo hibridizacijos (vLGH) tyrimo metodą arba fluorescencinės *in situ* hibridizacijos (FISH) bei polimerazės grandinės reakcijos (PGR) metodus [13].

#### **4. Y chromosomos mikrodelecijų dažnumas nevaisingų vyrų su oligozoospermija tarpe**

4-ių analizuotų tyrimų bendroje imtyje Y chromosomos mikrodelecijos buvo nustatytos 239 iš 3522 (6,79%) vyrų, 239 iš 2872 (8,32%) nevaisingų vyrų, esančių atvejų grupėje, 85 iš 1665 (5,11%) nevaisingų vyrų, su oligozoosperminiais pokyčiais. Y chromosomos mikrodelecijos nebuvo nustatytos nė vienam iš kontrolės grupėje esančių vaisingų vyrų.

Dažniausia AZF regiono mikrodelecijos lokacija atliktuose tyrimuose yra AZFc regione, nustatyta 160 iš 3522 (4,54%) vyrų, 160 iš 2872 (5,57%) nevaisingų vyrų, esančių atvejų grupėje, 71 iš 1655 (4,26%) nevaisingų vyrų su oligozoosperminiais pokyčiais.

Zhao, P., et al. [31] atliktame tyrime sudarė 16 iš 21 (76,19%) visų AZF regiono mikrodelecijų atvejų, 9 iš 16 (56,25%) vyrų su nustatyta AZFc regiono mikrodelecija turėjo oligozoosperminių pokyčių.

Xie, C., et al. [32] atliktame tyrime sudarė 97 iš 145 (66,90%) visų AZF regiono mikrodelecijų atvejų, 48 iš 97 (49,48%) vyrų su nustatyta AZFc regiono mikrodelecija turėjo oligozoosperminių pokyčių.

Liu, X. G., et al. [33] atliktame tyrime sudarė 15 iš 28 (53,57%) visų AZF regiono mikrodelecijų atvejų, 10 iš 15 (66,6%) vyrų su nustatyta AZFc regiono mikrodelecija turėjo oligozoosperminių pokyčių.

Punab, M., et al. [6] atliktame tyrime sudarė 32 iš 40 (80%) visų AZF regiono mikrodelecijų atvejų, 4 iš 32 (12,50%) vyrų su nustatyta AZFc regiono mikrodelecija turėjo oligozoosperminių pokyčių.

AZFa regiono mikrodelecija nustatyta 14 iš 2872 (0,49%) nevaisingų vyrų esančių atvejų grupėje, 5 iš 1665 (0,30%) nevaisingų vyrų su oligozoosperminiais pokyčiais. AZFa regiono mikrodelecija nenustatyta nė vienam iš kontrolės grupėje esančių vaisingų vyrų.

AZFb regiono mikrodelecija nustatyta 11 iš 2872 (0,38%) nevaisingų vyrų esančių atvejų grupėje, 2 iš 1665 (0,12%) nevaisingų vyrų su oligozoosperminiais pokyčiais. AZFb regiono mikrodelecija nenustatyta nė vienam iš kontrolės grupėje esančių vaisingų vyrų.

AZFc regiono mikrodelecija nustatyta 160 iš 2872 (5,57%) nevaisingų vyrų esančių atvejų grupėje, 71 iš 1665 (4,26%) nevaisingų vyrų su oligozoosperminiais pokyčiais. AZFc regiono mikrodelecija nenustatyta nė vienam iš kontrolės grupėje esančių vaisingų vyrų.

AZFa/b regiono mikrodelecija nustatyta 1 iš 2872 (0,03%) nevaisingų vyrų esančių atvejų grupėje. AZFa/b regiono mikrodelecija nenustatyta nė vienam iš kontrolės grupėje esančių vaisingų vyrų ir nevaisingų vyrų su oligozoosperminiais pokyčiais.

AZFb/c regiono mikrodelecija nustatyta 34 iš 2872 (1,18%) nevaisingų vyrų esančių atvejų grupėje, 4 iš 1665 (0,24%) nevaisingų vyrų su oligozoosperminiais pokyčiais. AZFb/c regiono mikrodelecija nenustatyta nė vienam iš kontrolės grupėje esančių vaisingų vyrų.

AZFa/c regiono mikrodelecija nustatyta 3 iš 2872 (0,10%) nevaisingų vyrų esančių atvejų grupėje, 2 iš 1665 (0,12%) nevaisingų vyrų su oligozoosperminiais pokyčiais. AZFa/c regiono mikrodelecija nenustatyta nė vienam iš kontrolės grupėje esančių vaisingų vyrų.

## 5. Išvados

Dažniausiai (apie 80 proc.), vyrams, kuriems patvirtintas nevaisingumas dėl oligozoospermijos, nustatomos AZFc regiono Y chromosomos mikroleccijos. Žymiai rečiau nustatomos AZFa ir AZFb/c regionų iškritos (po 5 proc.), AZFb ir AZFa/c regionuose - rečiau nei po 2,5 proc. atvejų.

## 6. Literatūra

- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009 2009;92:1520–4.
- Gunasekaran K, Pandiyan N. Male Infertility. New Delhi: Springer; 2018.
- Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe 2015;13:37.
- Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility 2018;15:369–84.
- Tournaye H, Krausz C, Oates RD. Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment 2017;5:544–53.
- Punab M, Poolamets O, Paju P, Vihljajev V, Pomm K, Ladva R, et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts 2017;32:18–31.
- Plaseska-Karanfilska D, Noveski P, Plaseski T, Maleva I, Madjunkova S, Moneva Z. Genetic Causes of Male Infertility 2012;15:31–4.
- Organization WH. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. Geneva: World Health Organization; 2010.
- Bak CW, Song S-H, Yoon TK, Lim JJ, Shin TE, Sung S. Natural course of idiopathic oligozoospermia: Comparison of mild, moderate and severe forms 2010;17:937–43.
- Ferlin A, Arredi B, Foresta C. Genetic causes of male infertility 2006;22:133–41.
- Colaco S, Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility 2018;16:14.
- Reference GH. Y chromosome infertility 2019. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/y-chromosome-infertility>.
- Fan Y, Silber SJ. Y Chromosome Infertility. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2019.
- B.A OO Katherine L., Ph.D V Alex C., Ph.D A Ashok,. The genetic causes of male factor infertility: A review 2010;93:1–12.
- Shamsi MB, Kumar K, Dada R. Genetic and epigenetic factors: Role in male infertility 2011;27:110–20.
- Lai M-C, Chang W-C, Shieh S-Y, Tarn W-Y. DDX3 Regulates Cell Growth through Translational Control of Cyclin E1 2010;30:5444–53.
- Gueler B, Sonne SB, Zimmer J, Hilscher B, Hilscher W, Græm N, et al. AZFa protein DDX3Y is differentially expressed in human male germ cells during development and in testicular tumours: new evidence for phenotypic plasticity of germ cells 2012;27:1547–55.
- Abid S, Abid S, Sagare-Patil V, Sagare-Patil V, Gokral J, Gokral J, et al. Cellular ontogeny of



- RBMV during human spermatogenesis and its role in sperm motility 2013;38:85–92.
19. Alikhani M, Sharifi Tabar M, Mirshahvaladi S, Kheimh A, Sadighi Gilani MA, Sabbaghian M. Expression Analysis of RNA-Binding Motif Gene on Y Chromosome (RBMV) Protein Isoforms in Testis Tissue and a Testicular Germ Cell Cancer-Derived Cell Line (NT2) 2013;17:54–61.
  20. Yu X-W, Wei Z-T, Jiang Y-T, Zhang S-L. Y chromosome azoospermia factor region microdeletions and transmission characteristics in azoospermic and severe oligozoospermic patients 2015;8:14634–46.
  21. Peter J Stahl Anna N Mielnik Christopher E Barbieri Peter N Schlegel Darius A Paduch. Deletion or underexpression of the Y-chromosome genes CDY2 and HSFY is associated with maturation arrest in American men with nonobstructive azoospermia 2012;14:676–82.
  22. Halder A, Kumar P, Jain M, Iyer VK. Copy number variations in testicular maturation arrest 2017;5:460–72.
  23. Lopes AM, Miguel RN, Sargent CA, Ellis PJ, Amorim A, Affara NA. The human RPS4 paralogue on Yq11.223 encodes a structurally conserved ribosomal protein and is preferentially expressed during spermatogenesis 2010;11:33.
  24. Sen S, Ambulkar P, Hinduja I, Zaveri K, Gokral J, Pal A, et al. Susceptibility of gr/gr rearrangements to azoospermia or oligozoospermia is dependent on DAZ and CDY1 gene copy deletions 2015;32:1333–41.
  25. Shahid M, Dhillon VS, Khalil HS, Sexana A, Husain SA. Associations of Y-chromosome subdeletion gr gr with the prevalence of Y-chromosome haplogroups in infertile patients 2011;19:23–9.
  26. Lu C, Jiang J, Zhang R, Wang Y, Xu M, Qin Y, et al. Gene copy number alterations in the azoospermia-associated AZFc region and their effect on spermatogenic impairment 2014;20:836–43.
  27. Noordam MJ, Westerveld GH, Hovingh SE, van Daalen SKM, Korver CM, van der Veen F, et al. Gene copy number reduction in the azoospermia factor c (AZFc) region and its effect on total motile sperm count 2011;20:2457–63.
  28. Song S-H, Chiba K, Ramasamy R, Lamb DJ. Recent advances in the genetics of testicular failure 2016;18:350–5.
  29. Alechine E, Corach D. High-Throughput Screening for Spermatogenesis Candidate Genes in the AZFc Region of the Y Chromosome by Multiplex Real Time PCR Followed by High Resolution Melting Analysis 2014;9:e97227.
  30. Hinch AG, Altemose N, Noor N, Donnelly P, Myers SR. Recombination in the Human Pseudoautosomal Region PAR1 2014;10.
  31. Zhao P, Gu X, Wu H, Deng X. Molecular and cytogenetic analysis of infertile Hakka men with azoospermia and severe oligozoospermia in southern China 2019;47:1114–23.
  32. Xie C, Chen X, Liu Y, Wu Z, Ping P. Multicenter study of genetic abnormalities associated with severe oligospermia and non-obstructive azoospermia 2018;46:107–14.
  33. Liu XG, Hu HY, Guo YH, Sun YP. Correlation between Y chromosome microdeletion and male infertility 2016;15.