

INFERTILIDADE MASCULINA DE ORIGEM GENÉTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

GENETIC MALE INFERTILITY: A SISTEMATIC REVIEW

Bianca Maria Barros^{1*}, Taina Stefani dos Santos¹, Claudemir de Carvalho²

¹Graduanda do Curso de Farmácia, UniFUNVIC-Centro Universitário FUNVIC, Pindamonhangaba-SP

²Pró-Reitor de Pesquisa, Pós-Graduação e Extensão, UniFUNVIC-Centro Universitário FUNVIC, Pindamonhangaba-SP

*Correspondência: prof.claudemircarvalho.pinda@funvic.edu.br

RECEBIMENTO: 28/12/19 - ACEITE: 22/04/20

Resumo

A infertilidade é hoje uma doença que se apresenta como um dos crescentes problemas em saúde pública. A infertilidade masculina ocupa destaque nos programas de reprodução assistida, justificando uma busca por melhor compreensão da sua epidemiologia. Além da presença de doenças especificamente relacionadas à fertilidade, é importante ressaltar que hábitos de vida pouco saudáveis como: tabagismo, o uso de drogas recreativas (maconha, cocaína), o uso de anabolizantes (testosterona), exercícios físicos em excesso, obesidade, exposição a produtos tóxicos e à poluição, estresse e má nutrição, também afetam negativamente a produção de espermatozoides. Além dessas causas, fatores genéticos podem ser diretamente responsáveis por várias condições clínicas de infertilidade masculina e comprometimento espermatogênico. Por esta razão, este trabalho teve por objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura científica publicada nos últimos dez anos, em língua inglesa, disponível na base de dado PubMed, para discutir a literatura atual sobre a origem genética da infertilidade masculina. Foram utilizados somente artigos disponíveis na íntegra e de experimentação científica ou relatos de casos clínicos. Artigos de revisão da literatura foram excluídos da análise. Pôde-se observar que a infertilidade masculina vem aumentando consideravelmente nos últimos anos.

Palavras-chave: Infertilidade masculina. Infertilidade genética. Epidemiologia da infertilidade masculina.

Abstract

Infertility is today a disease that presents itself as one of the growing problems in public health. Male infertility is highlighted in assisted reproduction programs, justifying a search for a better understanding of its epidemiology. In addition to the presence of diseases specifically related to fertility, it is important to emphasize that unhealthy lifestyle habits such as: smoking, use of recreational drugs (weed, cocaine), the use of anabolic steroids (testosterone), physical exercises in excess, obesity, exposure to toxic products and pollution, stress and malnutrition, also negatively affect the production of spermatozooids. In addition to these causes, genetic factors can be directly responsible for several clinical conditions of male infertility and spermatogenic impairment. For this reason, this study aimed to perform a thematic review of the scientific literature published in the last ten years, in English, available in the Database PubMed, to discuss the current literature on the genetic origin of male infertility. Only articles available in full and scientific experimentation or clinical case reports have been found literature review articles were excluded from the analysis. It was observed that male fertility has increased considerably in recent years.

Keywords: Male infertility. Genetic infertility. Epidemiology of male infertility.

Introdução

A espermatogênese abrange uma complexa rede de processos que ocorrem nos túbulos seminíferos e culmina na produção do gameta masculino maduro. Os processos são: proliferação de espermatogônias; diferenciação das espermatogônias em espermatócitos; divisão meiótica de espermatócitos produtores de espermatídes; maturação de espermatídes e a liberação de espermatozoides maduros altamente especializados no lúmen do túbulo seminífero.¹

Estudos mais recentes em homens normais mostraram que o tempo total para produzir esperma ejaculado pode variar de 42 a 76 dias.² A produção diária estimada de espermatozoides por homem varia de 150 a 275 milhões de espermatozoides.^{3,4}

Várias estruturas e células testiculares desempenham papéis importantes durante a espermatogênese, enquanto uma ampla variedade de fatores pode influenciar sua qualidade e quantidade.

A infertilidade é definida como uma falha na concepção apresentada por um casal tentando reproduzir, em um período de 12 meses de tentativas. Aproximadamente 15% dos casais são inférteis e, entre esses casais, a infertilidade masculina é responsável por aproximadamente 50% a 60% das causas. É um grave problema de saúde

que afeta mais de 20 milhões de homens em todo o mundo.^{3,5}

As aneuploidias, alterações cromossômicas numéricas, presentes nos espermatozoides podem ser o resultado direto de anomalias genéticas constitucionais ou pode ser causada por erros durante as fases meióticas induzidos pelo ambiente testicular. Um ambiente testicular alterado pode determinar a alteração da genética testicular e controle epigenético, dando origem a uma maior disposição para erros meióticos.²

Infertilidade masculina é uma síndrome multifatorial que engloba variedade de distúrbios. Pode ser causada por condições como: anormalidades anatômicas, genéticas, sistêmicas; doenças neurológicas; infecções; trauma; iatrogenias; gonadotoxinas e desenvolvimento de anticorpos espermáticos. Em até 50% dos homens inférteis, a infertilidade é idiopática.³ Como a infertilidade masculina pode ser causada por diversos fatores, até mesmo o mais abrangente *workup* incluindo exames físicos, sorológicos e hormonais poderia falhar em detectar a etiologia dos distúrbios reprodutivos (Quadro 1).⁶

O fator masculino contribui, no geral, para 50% a 60% da infertilidade de um casal, mas em apenas 20% dos casais ele é o único responsável.⁵

Quadro 1- Causas da infertilidade masculina estratificadas conforme o mecanismo

Pré-testiculares	
Hipogonadismo hipogonadotrófico - Síndrome de Kallmann	
Hiperprolactinemia	
Farmacológicas	
Testiculares	
Varicocele	Microdeleções do cromossomo Y
Criptorquidismo	Síndrome de Klinefelter
Cancer testicular	Ambiente
Radiação	Infecção
Quimioterapia ou Farmacológica	Trauma ou injúria
Azoospermia genética ou Oligospermia	Discinesia ciliar primária
Síndrome das células de Sertoli	Anticorpos antiesperma

A infertilidade em homens pode ser diagnosticada inicialmente por análise de sêmen. Seminogramas de homens com infertilidade podem revelar muitas condições anormais, quais sejam: azoospermia (ausência de espermatozoides), oligozoospermia (redução do número de espermatozoides), oligospermia (diminuição do número de espermatozoides), teratozoospermia (baixo número de espermatozoides com morfologia normal), astenozoospermia (diminuição da velocidade espermática) e necrospermia (ausência de vitalidade nos espermatozoides).

A estimativa atual é que cerca de 30% dos homens que procuram ajuda nas clínicas de infertilidade são portadores de oligozoospermia ou azoospermia de etiologia desconhecida. Entre 10 a 20% dos homens azoospermicos apresentam uma supressão do cromossomo Y.³

A introdução de técnicas moleculares forneceu grande visão sobre a genética da infertilidade. No entanto, apesar dos avanços recentes, como o isolamento de vários genes candidatos, a compreensão da regulação genética da espermatogênese permanece limitada.⁷

Muitos casos de infertilidade masculina, previamente classificados como de etiologia desconhecida, podem ser o resultado de fatores genéticos, incluindo anormalidades citogenéticas e microdeleções do cromossomo Y. A prevalência de anormalidades cromossômicas é maior em homens inférteis, sendo que a incidência de um fator cromossômico de risco em homens inférteis varia entre 2 e 8%.⁸

A infertilidade masculina pode sofrer o resultado de deleções e/ou mutações de um ou mais dos vários genes necessários para a espermatogênese. Desde a proposição há 24 anos, que Yq abriga uma possível região do gene conhecido como Fator de Azoospermia (AZF), uma

série de estudos têm sido realizados em busca de um fator ainda não descrito.⁷

Um ou mais genes localizados no braço longo do cromossomo Y estão provavelmente envolvidos no complexo processo de espermatogênese. Esses genes ou famílias de genes estão localizados na região Yq11 distal e são definidos como AZF.⁶

A maioria dos genes candidatos envolvidos na espermatogênese foram mapeados para o braço longo proximal do cromossomo Y (Yq11) (Figura 2) e estão dispostos na região do fator de azoospermia (AZF), incluindo as sub-regiões AZFa, AZFb e AZFc5. Além disso, foi sugerida uma quarta região de AZF, a AZFd6, que corresponde à região onde AZFb e AZFc se sobrepõem.⁶

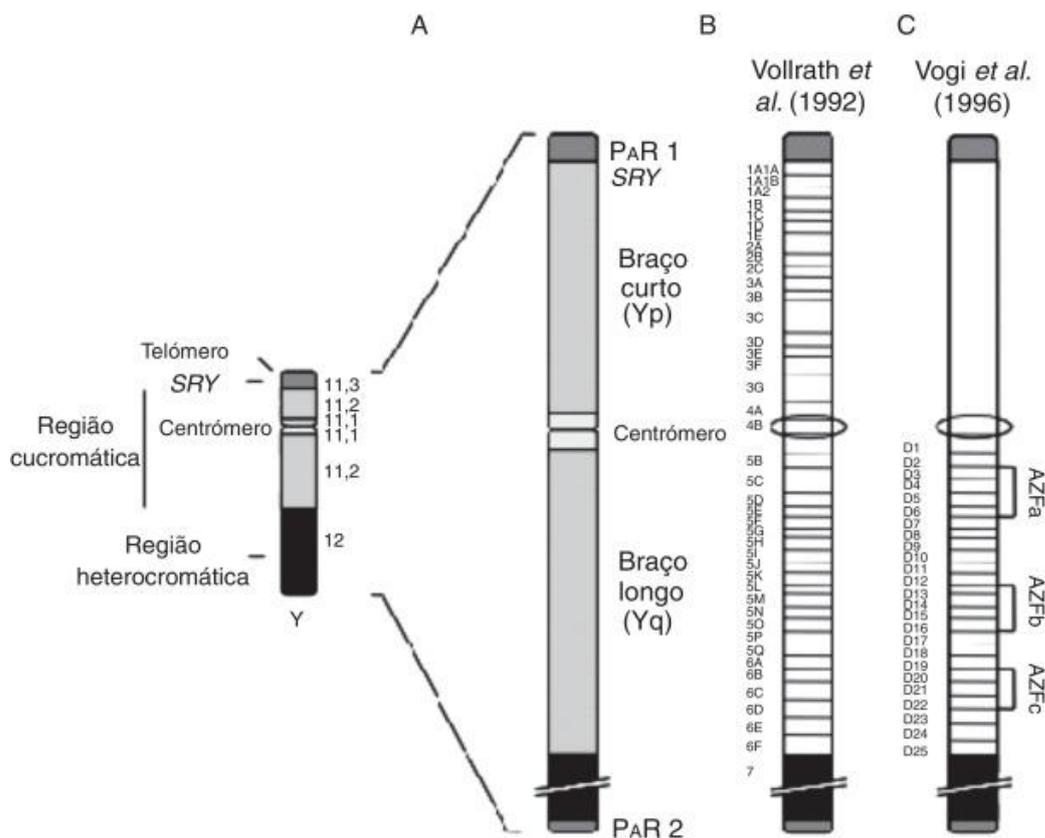


Figura 2- A, esquema da estrutura do cromossomo Y; B, mapa de 43 intervalos (A1A1-7); mapa de microdeleções AZF (AZFa, AZFb, AZFc)
 Fonte: Borges e Macedo⁹

A infertilidade também pode estar ligada a alterações de origem genética na estrutura do espermatozoide. Alterações submicroscópicas na estrutura do citoesqueleto do flagelo espermático estão associadas à motilidade severamente reduzida ou completamente ausente em homens subférteis ou inférteis.⁹ Além disso, anormalidades espermáticas são a causa de numerosos casos de infertilidade masculina em que foram avaliadas as variantes genéticas nos exons 4 e 5 e seus limites intron-exon no gene RABL2B em homens inférteis com oligoastenoteratozoospermia (OAT) e

espermatozoides com cauda curta imóvel (ISTS) para investigar possível associação entre estas variantes e a infertilidade masculina humana.¹⁰ Para este propósito, foi extraído o DNA de sangue de 30 homens inférteis com defeito ISTS e 30 homens inférteis oligoastenoteratozoospermáticos e, após reação de PCR e sequenciamento, os resultados de segmentos sequenciados foram analisados.¹¹ Os autores encontraram uma variante do gene RABL2B que pode estar associada à oligoastenoteratozoospermia no grupo investigado.¹¹

Esforços têm sido feitos para explorar a relação entre genes e fertilidade masculina. No entanto, apenas alguns genes foram identificados para correlacionar com defeitos em esperma humano. O flagelo do espermatozoide é de fundamental importância para a motilidade dos espermatozoides e defeitos em sua estrutura estão intimamente relacionados à infertilidade masculina, sendo correlacionada com teratozoospermia ou astenozoospermia.¹²

À produção adequada de espermatozoides está associada o estabelecimento de marcas epigenéticas apropriadas no desenvolvimento de células germinativas. Há indícios de associação entre espermatogênese anormal e distúrbios epigenéticos com o foco principal na metilação do DNA.¹³

Método

Trata-se de uma pesquisa exploratória com base na literatura científica. Foi utilizada a base de

dados PubMed. Para busca foram empregadas as palavras-chave: *male infertility* (35.578 artigos na íntegra), *genetic infertility* (19.618 artigos na íntegra) e *epidemiology of male infertility* (3.369 artigos na íntegra). Foram incluídos apenas artigos publicados em língua inglesa a partir de 2010 e que relatassem investigação científica da origem genética da infertilidade em homens. Não foram incluídos artigos de revisão de literatura. Foram excluídos artigos com mais de 10 anos de publicação, artigos publicados não em língua inglesa, artigos em repetição, artigos que não se referiam à espécie humana, artigos que não apresentassem aspectos clínicos e artigos de revisão de literatura. Depois das leituras e exclusões, foram mantidos e analisados 13 artigos.

Resultados

Os dados relativos aos 13 artigos utilizados para esta revisão estão sumarizados no Quadro 2.

Quadro 2- Artigos utilizados sumarizados conforme autores, tipos de exame genético realizado, composição da amostra e achados genéticos relatados

Autores	Exames realizados	Amostra (homens adultos)	Achados genéticos
Huleyuk et al. ¹⁴	Cariótipo	80 homens inférteis: 36 (45%) com aspermia, 19 (24%) com azoospermia, 25 (31%) com oligoastenoteratozoospermia	14 com alterações cromossômicas: 13,7% numéricas (11 portadores de dissomia do cromossomo X: 47,XXY – Síndrome de Klinefelter; 02 deleção no braço longo de Y: um 47 XY dY(q12); um 47 XY dY(q11); translocação Robertsoniana: 45,XY + t(13;14)(p11; q11) 2,5% estruturais: 12 portadores de microdeleções no cromossomo Y, a mais frequente na região AZFab, AZFcd e AZFbcd
Mirfakhraie et al. ¹⁵	Cariótipo	100 homens com azospermia não obstrutiva	12 homens (12%) apresentaram deleção no cromossomo Y, com predominância na região AZFb. Foram encontradas microdeleções combinadas AZF.
Fu et al. ¹⁶	Cariótipo e Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR)	1.333 homens inférteis: 945 com azoospermia não obstrutiva e 388 com oligozoospermia	11,53% de anomalias nos homens com azospermia comparado com 1,03% em homens com oligozoospermia severa. Dos 1333 pacientes, 144 (10,80%) apresentaram microdeleções de Y.

Quadro 2- Artigos utilizados sumarizados conforme autores, tipos de exame genético realizado, composição da amostra e achados genéticos relatados (Continuação)

Kim et al. ⁶	Cariótipo	1306 homens inférteis	Microdeleções no cromossomo Y de 101 (7,7%) pacientes. A maioria das microdeleções estavam na região AZFc (87,1%) e foram associadas à azoospermia ou presença de poucos espermatozoides nos tecidos testiculares.
Cavkaytar et al. ⁸	PCR para microdeleções de Y	332 homens inférteis	24 casos com alteração do cariótipo: 17 (71%) Síndrome de Klinefelter, 3 (12%) translocação, 2 (8%) disgenesia gonadal mista, 1 (4%) homem XX e 1 (4%) homem XYY. 20 homens (6%) apresentaram somente microdeleções de Y, com predominância da região AZFc.
Zaimy et al. ¹⁷	cariótipo	50 homens inférteis, azoospermicos e oligospermicos	Microdeleção de cromossomo Y em 4 pacientes (80% AZFc). A frequência foi de 19% (3/16) em azoospermicos e 3% (1/34) em oligospermicos
Chellat et al. ¹⁸	Cariótipo	80 homens inférteis: 49 azoospermicos 31 oligoastenozoospermicos	1 em 49 (2%) microdeleção em AZFc
Miyamoto et al. ¹⁹	PCR e <i>nested</i> PCR	100 pacientes com azoospermia secundária à Síndrome das Células de Sertoli 30 homens com azoospermia causada por arresto meiótico	Nenhuma mutação foi encontrada no gene; no entanto, três polimorfismos de um único nucleotídeo codificador foram detectados nos pacientes com maior frequência no grupo, sugerindo um papel crítico desse gene na espermatogênese humana.
Ananthapur et al. ²⁰	Cariótipo	Um homem (relato de caso)	Constituição cromossômica 46,XY, t(2;11) (p14; q21). Uma translocação não robertsoniana não apresentada por nenhum outro homem da família
Hussein et al. ²¹	PCR	54 homens inférteis	Três dos 54 casos (5,55%) tiveram deleções AZF: dois AZFc e um AZFa. Quatro (7,4%) apresentaram deleções AZFd

Quadro 2- Artigos utilizados sumarizados conforme autores, tipos de exame genético realizado, composição da amostra e achados genéticos relatados (Continuação)

Gholami et al. ²²	Cariótipo	81 homens inférteis: Azoospermicos, astenozoospermicos e oligospermicos	6.17% das microdeleções foram microdeleções no cromossomo Y (2 casos em azoospermicos, 3 casos em oligoastenozoospermicos, nenhuma em oligospermicos. 3,7% de microdeleções na região AZFb e 2,46% em AZFc.
Yang et al. ¹³	Sequenciamento genético para variações do gene.	87 casos de astenozoospermia, 200 casos de azospermia não obstrutiva	Seis (2,09%) dos pacientes apresentaram variantes do gene.
Khiavi et al. ²³	Cariótipo e PCR	100 homens inférteis: 78 azoospermicos, 22 oligospermicos	A frequência de microdeleções de Y em pacientes azoospermicos foi de 32,05% (25/78) e 0% (0/22) nos oligospermicos. A maior frequência de microdeleção estava relacionada à AZFc (80%).

Discussão

Atualmente, poucas ferramentas de diagnósticos estão disponíveis para uso e suas utilidades ainda não estão completamente claras. Anormalidades cromossômicas em células somáticas podem ser detectadas por cariotipagem,²⁵ no entanto, alguns autores afirmam que com os testes genéticos atuais, em 25% dos homens azoospermicos e em 10% dos homens oligospermicos pode ser diagnosticada uma anomalia gênica.²⁴

A origem genética da infertilidade masculina é investigada desde há muito por técnicas de citogenética como a Cariotipagem seguida da coloração por nitrato de prata (bandamento G)^{6,14,15,17, 18,20,22} e genética molecular como PCR,^{8,19,21} sequenciamento genético,¹³ ou pela combinação da citogenética com a PCR^{16,23}

Os dados relatados nesta última década corroboram relatos anteriores. Alterações cariotípicas foram observadas em 4,6% dos homens com oligospermia e em 13,7% dos pacientes com azospermia. As alterações estruturais foram detectadas em 5,1% dos homens inférteis; as translocações autossômicas são as mais comuns em homens com oligospermia e alterações nos cromossomos sexuais são mais características para pessoas com azospermia.²⁶

Os genes localizados no cromossomo Y desempenham um papel essencial no controle e regulação da espermatogênese. Microdeleções do locus AZF são uma das causas genéticas mais comuns de infertilidade em homens com

insuficiência espermatogênica grave: as microdeleções foram diagnosticadas em cinco a 11% dos indivíduos com azospermia, enquanto na oligospermia em dois a 8% dos casos.^{27,28}

As microdeleções do cromossomo Y apresentam risco potencial de serem transmitidas de pais inférteis para seus filhos pela injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Antes de usar ICSI em pacientes inférteis com graves defeitos na espermatogênese, avaliações cuidadosas de anormalidades cromossômicas e triagem de microdeleções do cromossomo Y devem ser realizadas e o aconselhamento genético deve ser fornecido antes de fertilização *in vitro* e transferência de embriões (IVF-ET).⁶

É importante a utilização de grupos controles na experimentação científica. Na maioria dos estudos, os controles são sujeitos da população em geral ou selecionados apenas com base na sua fertilidade com parâmetros espermáticos desconhecidos. Se o esperado efeito de um polimorfismo é perturbação espermatogênica, o grupo controle correto deve ser homens normospermicos. Se o polimorfismo está previsto para influenciar a capacidade de fertilização, o controle mais adequado deve ser homem comprovadamente fértil.²⁹

Com base em evidências clínicas e científicas foram elaboradas recomendações para abordar o diagnóstico de infertilidade masculina,

abrangendo a prevalência da infertilidade masculina e qual a proporção de infertilidade atribuível ao homem. Algumas questões adquirem importância: é necessário que todos os homens inférteis sejam submetidos a uma avaliação completa? Qual é o valor clínico dos parâmetros tradicionais do sêmen? Quais os principais fatores do estilo masculino de vida afetam a fertilidade? Os antioxidantes orais suplementares ou as terapias a base de plantas influenciam significativamente os resultados de fertilidade para homens inférteis? Quais são os critérios baseados em evidências para a triagem genética de homens inférteis?²⁴

Conclusão

A infertilidade de origem genética é frequente entre os homens inférteis podendo ter como alteração tanto as alterações cromossômicas numéricas quanto as estruturais.

Com o aumento do uso de tecnologias de reprodução assistida, a compreensão da base genética da infertilidade masculina tem grandes implicações não apenas para entender as causas da infertilidade, mas, também para determinar o prognóstico e o manejo desses casais.

Referências

1. Turek P. Male reproductive physiology. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh urology 11th ed.* Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016. p. 516-37.
2. Asero P, Calogero AE, Condorelli RA, Mongioi L, Vicari E, Lanzafame F, et al. Relevance of genetic investigation in male infertility. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2014;37(5):415-27.
3. Poongothai J, Gopenath T S, Manonayaki S. Genetics of human male infertility. *Singapore Med.* 2009;50(4):336-47.
4. Katz DJ, Teloken P, Shoshany O. Male infertility – The other side of the equation. *Focus. The Royal Australian College of General Practitioners;* 2017;46(9):641-5
5. Ring JD, Lwin AA, Köhler TS. Current medical management of endocrine-related male infertility. *Asian Journal of Andrology. AJA.* 2016;18357-63. DOI: 10.4103/1008- 682X.179252.
6. Kim MJ, Choi HW, Park SY, Song IO, Seo JT, Lee H-S. Molecular and cytogenetic studies of 101 infertile men with microdeletions of Y chromosome in 1,306 infertile Korean men. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29:539-46. DOI: 10.1007/s10815-012-9748-4.
7. Flannigan R, Schlegel P. Genetic Diagnostics of Male Infertility in the Clinical Practice, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2017;44:26-37. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.05.002.
8. Cavkaytar S, Batioglu S, Gunel M, Ceylaner S, Karaer A. Genetic evaluation of severe male factor infertility in Turkey: A cross-sectional study. *Human Fertility.* 2012;15(2):100-6. DOI: 10.3109/14647273.2012.685923.
9. Baccetti B, Bruni E, Gambera L, Moretti E, Piomboni P. An ultrastructural and immunocytochemical study of a rare genetic sperm tail defect that causes infertility in humans. *Fertility and Sterility.* 2004;82(2):463-8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.12.049.
10. Skowronek MF, Velazquez T, Mut P, Figueiro G, Sans M, Bertoni B, et al. Associations between male infertility and ancestry in South Americans: a case control study. *BMC Medical Genetics.* 2017;18(1). DOI: 10.1186/s12881-017-0438-z. <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12881-017-0438-z>
11. Hosseini SH, Sadighi GMA, Meybodi AM, Sabbaghian M. The impact of RABL2B gene (rs144944885) on human male infertility in patients with oligoasthenoteratozoospermia and immotile short tail sperm defects. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2017; 34(4):505-10. DOI: 10.1007/s10815-016-0863-5.
12. Nasri F, Ghareesi-Fard B, Namavar Jahromi B, Farazi-fard MA, Banaei M, Davari M, et al. Sperm DNA methylation of H19 imprinted gene and male infertility. *Andrologia.* 2017; 49(10), e12766. DOI: 10.1111/and.12766 DOI:10.1111/and.12766. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/and.12766>
13. Yang, X., Zhu, D., Zhang, H., Jiang, Y., Hu, X., Geng, D., Liu, R. (2018). Associations between DNAH1 gene polymorphisms and male infertility. *Medicine,* 97(49), e13493. DOI:10.1097/md.00000000000013493. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6310528/pdf/medi-97-e13493.pdf>
14. Huleyuka N, Zastavnaa D, Tyrkusa M, Makukha H, Gavrylyshynb S, Kurpiszc M. Complex Cytogenetic and Molecular Genetic Analysis of Males with Spermatogenesis Failure. *Cytology and Genetics.* 2010;44(6):370-5.
15. Mirfakhraie R, Mirzajani F, Kalantar SM, Montazeri M, Salsabili N, Reza G, et al. High prevalence of AZFb microdeletion in Iranian patients with idiopathic non-obstructive azoospermia. *Indian J Med. Res.* 2010;132:265-70.

16. Fu L, Xiong D-K, Ding X-P, Li C, Zhang LY, Ding M, et al. Genetic screening for chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions in Chinese infertile men. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29:521-7. DOI: 10.1007/s10815-012-9741-y.
17. Zaimy MA, Kalantar SM, Sheikha MH, Jahaninejad T, Pashaiefar H, Ghasemzadeh J, et al. The frequency of Yq microdeletion in azoospermic and oligospermic Iranian infertile men. *Iran J Reprod Med.* 2013;11(6):453-8.
18. Chellat D, Rezgoune ML, McElreavey K, Kherouatou N, Benbouhadja S, Douadi H et al. First Study of Microdeletions in the Y Chromosome of Algerian Infertile Men with Idiopathic Oligo- or Azoospermia. *Urol Int. On Line*, 2013; DOI: 10.1159/000347046. <https://www.karger.com/Article/Purchase/347046>
19. Miyamoto T, Koh E, Tsujimura A, Miyagawa Y, Saijo Y, Namiki M, et al. Single-nucleotide polymorphisms in the LRWD1 gene may be a genetic risk factor for Japanese patients with Sertoli cell-only syndrome. *Andrologia.* 2014;46:273-6.
20. Ananthapur V, Avvari S, Veena K, Sujatha M, Jyothy A. Non-Robertsonian translocation t (2;11) is associated with infertility in an oligospermic man. *Andrologia.* 2014;46:453-5.
21. Hussein AA, Vasudevan R, Patimah I, Prashant N, Nora FA. Association of azoospermia factor region deletions in infertile male subjects among Malaysians. *Andrologia.* 2015;47:168-77.
22. Gholami D, Jafari-Ghahfarokhi H, Nemati-Dehkordi M, Teimori H. Y chromosome microdeletions frequency in idiopathic azoospermia, oligoasthenozoospermia, and oligospermia. *Int J Reprod BioMed.* 2017;15(11):703-12.
23. Khiavi MA, Jalili A, Safary A, Gharedaghchi Z, Mirinezhad SK, Mehdizadeh A, et al. Karyotypic abnormalities and molecular analysis of Y chromosome microdeletion in Iranian Azeri Turkish population infertile men. *Systems Biology in Reproductive Medicine.* 2019. DOI: 10.1080/19396368.2019.1682083. <https://www.tandfonline.com/loi/iaan20>.
24. Krausz C, Riera-Escamilla A. Monogenic Forms of Male Infertility. *Exp Suppl.* 2019;111:341-36.
25. Esteves S. A clinical appraisal of the genetic basis in unexplained male infertility. *Journal of Human Reproductive Sciences.* 2013;6(3):176. DOI: 10.4103/0974-1208.121419.
26. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, et al. Cytogenetics of Infertile Men. *Hum. Reprod.* 1996;11(Suppl. 4):1-24.
27. Chernykh VB, Kurilo LF, Shtleiko LV, et al., Analysis of Microdeletions in the AZF Locus in Infertile Men: A Combined Experience of Studies. *Med. Genetika.* 2003;2(8):367-79.
28. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of Factors Controlling Spermatogenesis in the Nonfluorescent Portion of the Human Y Chromosome Long Arm. *Hum. Genet.* 1976;34(34):119-24.
29. Kraus C, Giachini C. Genetic Risk Factors in Male Infertility. *Archives of Andrology.* 2007;53(3):125-33. DOI: 10.1080/01485010701271786.