



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**KLİNEFELTER SENDROMLU OLGULARIN
ENDOKRİN, CİNSEL VE ÜREME İŞLEVLERİ İLE YAŞAM
KALİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. FATİH KOCAMANOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

SAMSUN / 2020



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**KLİNEFELTER SENDROMLU OLGULARIN
ENDOKRİN, CİNSEL VE ÜREME İŞLEVLERİ İLE YAŞAM
KALİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. FATİH KOCAMANOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Ramazan AŞCI**

SAMSUN / 2020

TEŞEKKÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Üroloji Anabilim Dalı Kliniği'nde asistanlık eğitimim boyunca her alanda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, cerrahi disiplini ve sanatını öğrendiğim tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Verilerin toplanması ve tez yazım sürecinde yardımlarını esirgemeyen OMÜ Tüp Bebek Merkezi ekibine teőekkürü borç bilirim.

Birlikte gece gündüz çalıőtıđımız asistan arkadaşlarıma, servis, poliklinik ve ameliyathane çalıőanlarına teşekkür ederim.

Zorlu asistanlık sürecinde yanımda olan ve desteğini esirgemeyen eőim Merve Kocamanoğlu ve oğlum Tuna Kocamanoğlu'na teşekkür ederim.

Dr. Fatih Kocamanoğlu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Fatih Kocmanoğlu

Doğum Tarihi ve Yeri: 18/05/1988 / Altındağ

Öğrenim Durumu: Yüksek Lisans

	Okul	Yıl
İlk/Orta	Ayvalı İlköğretim Okulu	1994-2002
Lise	Kalaba Anadolu Lisesi	2002-2006
Lisans/Yüksek lisans	Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi	2007-2013
Görevler:		
Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Pratisyen Hekim	Mecitözü İlçe Devlet Hastanesi Acil	2013-2014
Araştırma Görevlisi	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Üroloji ABD	2014-Halen

Yayınlar ve Bildiriler

1- SS-097 Radikal Nefrektomi Yapılan Hastalarda Postoperatif Renal Rezervi Belirleyen Prediktif Faktörler

Kadir Önem, Cemalettin Cengiz Beyaz, Hasan Çetin, Fatih Kocmanoğlu, Ramazan Aşçı, Recep Büyükalpelli

Türk Üroloji Derneği 23. Ulusal Üroloji Kongresi

2- SS-017 Primer Hipogonadotropik Hipogonadizmde Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Süleyman Öner, Mustafa Özbek, Mehmet Özen, Fatih Kocmanoğlu, Kadir Önem, Ramazan Aşçı

Türk Androloji Derneği 11. Ulusal Androloji Kongresi

3- TP-018 Azospermik Hastalarda Mikrocerrahi Varikoselektomi Sonuçları

Qabil Hüseyinov, Mehmet Özen, Mustafa Özbek, Süleyman Öner, Fatih Kocmanoğlu, Murat Gülşen, Ramazan Aşçı

Türk Üroloji Derneği 25. Ulusal Üroloji Kongresi

4- TP- 058 Pediyatrik Böbrek Taşlarında Retrograd İntrarenal Cerrahi Deneyimimiz

Yaşar İssı, Kadir Önem, Fatih Kocamanoğlu, Berkan Reşorlu, Cankon Germiyanoğlu

Türk Üroloji Derneği 25. Ulusal Üroloji Kongresi

5- PP-013 Evaluation Effectiveness, Satisfaction And Complications In Patients With Peyronie Disease And Erectile Dysfunction Treated By Inflatable Penile Prosthesis Implantation

Mehmet Özen, Fatih Kocamanoğlu, Murat Gülşen, Süleyman Öner, Mesut Şengül, Ramazan Aşcı

ESAU Meeting Bodrum Turkey May 21, 2017

6- Comparison of Patient's Satisfaction and Long Term Results of Two Plication Techniques: Lessons Learned From 387 Patients with Penile Curvature

Selahittin Çayan, Ramazan Aşcı, Ozan Efesoğlu, Fatih Kocamanoğlu, Erdem Akbay, Önder Yaman

The Journal of Urology Volume 199, Issue 4, Supplement, April 2018, Page e885

7- SS-203 Laparoskopik Parsiyel Nefrektomide İmprint Sitolojinin Yeri

Mehmet Özen, Ender Özden, Fatih Kocamanoğlu, Yakup Bostancı, Yarkın Kamil Yakupoğlu, Şaban Sarıkaya

Ürolojik Cerrahi Derneği 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi

8- VS-03 Pediatrik Hastada Atnalı Böbrekte Laparoskopik Transmezokolik Basit Nefrektomi

Murat Gülşen, Önder Özden, Fatih Kocamanoğlu, Ender Özden, Şaban Sarıkaya

Ürolojik Cerrahi Derneği 4. Ürolojik Cerrahi Kongresi

9- The Impact of Age on Fertility Rate in Patients Who Underwent Microsurgical Varicocelelectomy

Mustafa Suat Bolat, Fatih Kocamanoğlu, Murat Gulsen, Mesut Sengul, Ramazan Aşcı

Andrologia First published: 28 January 2019 <https://doi.org/10.1111/and.13234>

10- SS-04 Şişirilebilir Penis Protezi İmlante Edilmiş Olgularda Mekanik Komplikasyonlarımız

Mustafa Suat Bolat , Mustafa Özbek, Fatih Kocamanoğlu, Ramazan Aşcı

13. Ulusal Androloji Kongresi

11- SS-36 Vas agenezis tanısı konan infertil erkek hastalarda mikroepididimal sperm aspirasyonu ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonu sonrası fertilitte oranları

Mustafa Suat Bolat , Mustafa Özbek, Fatih Kocamanoğlu, Ramazan Asci

13. *Ulusal Androloji Kongresi*

12- VS – 06 Korpus kavernozum invazyonu olan primer üretra tümörü olgusu

Mustafa Suat Bolat , Fatih Kocamanoğlu, Recep Büyükalpelli, Ramazan Asci

13. *Ulusal Androloji Kongresi*



BEYAN

“Klinefelter Sendromlu Olguların Endokrin, Cinsel Ve Üreme İşlevleri İle Yaşam Kalitelerinin Araştırılması” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



ÖZET

KLİNEFELTER SENDROMLU OLGULARIN ENDOKRİN, CİNSEL VE ÜREME İŞLEVLERİ İLE YAŞAM KALİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Klinefelter Sendromu (KS), erkeklerde kısırlığa yol açan en sık görülen seks kromozom bozukluğudur. KS'li olgulardan elde edilen spermle fertilizasyon ve canlı gebelik sağlanabilmektedir. Bu çalışmada KS tanısı almış olguların fertilizasyon oranları, embriyo kaliteleri, gebelik ve canlı doğum oranları ile endokrin, cinsel işlev, psikolojik durumları ve yaşam kalitelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Olgular ve Yöntem: 2012-2019 yılları arasında karyotip analizi ile non-mozaik Klinefelter Sendromu (47,XXY) tanısı konulan olgular ile kontrol grubu olarak genetik neden dışı etiyolojiye sahip non-obstrüktif azospermik (NOA) olguların klinik bulguları, hormon değerleri ve semen analizi bulguları retrospektif olarak kaydedildi. Mikrocerrahi testiküler sperm ekstraksiyonu (mikro-TESE) ile sperm bulma ve fertilizasyon oranları ile Klivaj Skorlama Sistemi ile derecelendirilen embriyo kaliteleri araştırıldı. Gebelik, abortus ve canlı doğum oranları karşılaştırıldı. Cinsel işlevler IIEF-15, yaşam kaliteleri Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalite Skoru kısa formu (WHOQOL-Bref), psikolojik durumları Beck Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri ile prospektif olarak araştırıldı.

Bulgular: Non-mozaik KS'li 121 ve genetik neden dışı etiyolojiye sahip 178 NOA'lı olgunun yaşları arasında fark yoktu. KS'li olguların %38'inde ve NOA'lı olguların %55,6'sında mikro-TESE ile sperm bulundu ($p=0,012$). Sperm bulma oranları KS'li olgularda 31,5 yaş öncesi ve NOA'lı olgularda 31,5 yaş sonrası daha yüksekti ($AUC=0,620, 0,578$). Kontrol grubuna göre KS'li olguların fertilizasyon oranı düşük, embriyo kaliteleri benzerdi. KS'li ve NOA'lı olguların canlı doğum oranları sırasıyla %12,5 ve %23 olarak saptandı ($p=0,392$). KS'li olguların eğitim düzeyi, libido ve erektil işlevleri ile genel sağlık durumundan hoşnutluk oranları kontrol grubundan daha düşük, depresyon ve anksiyete düzeyleri daha yüksekti.

Sonuç: KS'li olgularda 31,5 yaş öncesi sperm bulma olasılığı yüksektir. KS'li olguların embriyo kaliteleri NOA grubu ile benzerdir. KS'li olgular daha yüksek oranda cinsel işlev bozukluğu ve psikiyatrik sorunlar yaşamaktadır. Genel sağlık

durumlarından NOA'lı gruba göre daha az hoşnutturlar. KS'li olgular sadece üreme işlevleri ile değil, genel sağlık durumları yönüyle de izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Non-mozaik Klinefelter Sendromu, infertilite, TESE ile sperm eldesi, fertilizasyon, embriyo kalitesi, cinsel disfonksiyon, anksiyete, depresyon, yaşam kalitesi



ABSTRACT

INVESTIGATION OF ENDOCRINE, SEXUAL, REPRODUCTIVE FUNCTIONS AND QUALITY OF LIFE IN CASES WITH KLINEFELTER SYNDROME

Aim: Klinefelter Syndrome (KS) is the most common abnormality of sex chromosomes that causes infertility in men. Successful fertilization and pregnancy can be accomplished with sperms from cases with KS. In this study, we aimed to investigate fertilization rates, embryo quality, pregnancy and live birth rates, endocrine, sexual function, psychological status and quality of life of cases diagnosed with KS.

Cases and Methods: The clinical findings, hormone values and semen analysis findings of cases diagnosed with non-mosaic Klinefelter Syndrome (47,XXY) with karyotype analysis and cases with NOA with non-genetic etiology as a control were recorded retrospectively between 2012-2019. Sperm retrieval outcomes with microdissection testicular sperm extraction (micro-TESE), fertilization rates and embryo quality graded with Cleavage Scoring System were investigated. Pregnancy, abortion and live birth rates were compared. Sexual functions were assessed by IIEF-15, quality of life was assessed by the World Health Organization Quality of Life Questionnaire–short form (WHOQOL-Bref) and psychological status were evaluated with the Beck Anxiety and Depression Scales prospectively.

Results: There was no difference in terms of age between 121 non-mosaic KS cases and 178 NOA cases with non-genetic etiology. Sperm retrieval rates by micro-TESE were 38% in KS cases, while this rate was 55,6% in cases with NOA ($p=0.012$). Sperm retrieval rates were higher in cases with KS before 31,5 years of age, while it was higher in cases with NOA after 31,5 years of age ($AUC=0.620, 0.578$). Compared to the control group, the fertilization rate of KS cases were low, and the embryo quality were similar. Live birth rates were respectively 12,5% and 23% in cases with KS and NOA ($p=0.392$). The education level, libido, erectile functions, and general health satisfaction were lower in cases with KS than in the control group, and depression and anxiety levels were higher.

Discussion: Sperm retrieval rates increase in cases with KS before 31,5 years of age. The embryo quality of KS cases is similar to the NOA group. Cases with KS have a

higher rate of sexual dysfunction and psychiatric problems. They are less satisfied with their general health than the NOA group. Cases with KS should be monitored not only with their reproductive functions but also with their general health status.

Key words: Non-mosaic Klinefelter syndrome, infertility, sperm retrieval with TESE, fertilization, embryo quality, sexual dysfunction, anxiety, depression, quality of life



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZGEÇMİŞ	II
BEYAN	V
ÖZET	VI
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	VIII
İÇİNDEKİLER	X
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ	XII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Tanım ve Tarihçe	2
2.2 Epidemiyoloji	2
2.3 Patofizyoloji ve Genetik	3
2.4 Klinik	7
2.5 Laboratuvar – Tanı	12
2.6 Tedavi	16
3. OLGULAR VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	44
7. KAYNAKLAR	45
8. EKLER	56
8.1 KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAYI	56
8.2 TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU	57
8.3. ONAM FORMU	61
8.4 BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ	65
8.5 BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ	69
8.6. IIEF FORMU	71
8.7 WHOQOL-BREF FORMU	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMH: Anti Mülleryen Hormon

CIS: Karsinoma in Situ

cTESE: Konvansiyonel Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

E2: Östradiol

DVT: Derin Ven Trombozu

ED: Erektile Disfonksiyon

FISH: Floresan In Situ Hibridizasyon

FSH: Folikül Stimulan Hormon

LH: Luteinizan Hormon

EGHT: Ekstragonadal Germ Hücre Tümörleri

ICSI: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

IVF: Invitro Fertilizasyon

KAEK: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

KS: Klinefelter Sendromu

MAGE-A4: Melanoma-Associated Antigen 4

Mikro-TESE: Mikrocerrahi Testiküler Sperm Ekstraksiyonu

nc-RNA: Non-Coding Ribosomal Nucleic Acid

NOA: Nonobstrüktif Azospermi

NPD: Negatif Prediktif Değer

OCT4: Octamer-Binding Transcription Factor 4

PE: Prematür Ejekülasyon

PPD: Pozitif Prediktif Değer

SHBG: Seks Hormon Binding Globulin

SRY: Sex-Determining Region Y

T: Testosteron

TRT: Testosteron Replasman Tedavisi

ÜYT: Üremeye Yardımcı Tedavi

WHOQOL-Bref: Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalite Skoru kısa formu

XIC: X İnaktivasyon Merkezi

XIST: X-Inaktive Spesifik Transkript

TABLULAR

Tablo 1: Klivaj Skorlama Sistemi	25
Tablo 2: Olguların yaş, testis volümü ve laboratuvar bulguları	29
Tablo 3: Olguların mikro-TESE sonuçları	29
Tablo 4: KS'li olguların yaşa göre sperm elde etme oranları	30
Tablo 5: NOA'lı olguların yaş gruplarına göre sperm elde etme oranları	30
Tablo 6: KS'li ve NOA'lı olguların ROC analizi sonuçları	33
Tablo 7: Yaş gruplarına göre sperm elde etme oranlarının karşılaştırılması.....	33
Tablo 8: Testis volümü ve hormonal durumun sperm elde etme oranına etkisi	33
Tablo 9: KS'li olgularda aromataz inhibitörü tedavisinin sperm elde etme oranına etkisi	34
Tablo 10: KS'li ve NOA'lı olguların ICSI sonuçları	34
Tablo 11: KS ve NOA'lı olguların fertilizasyon ve klivaj oranlarının yaş gruplarına göre dağılımı	35
Tablo 12: KS'li ve NOA'lı olguların 3. günde embriyo kalitelerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 13: Embriyo transferi sonrası gebelik oranları	36
Tablo 14: KS'li ve NOA'lı olguların yaş ve eğitim düzeyi dağılımı	37
Tablo 15: KS'li ve NOA'lı olguların cinsel işlevleri	37
Tablo 16: KS'li ve NOA'lı olguların yaşam kaliteleri (WHOQOL-Bref)	38
Tablo 17: Olguların psikolojik durumu	38

ŞEKİLLER

Şekil 1: KS'nin oluşum düzenekleri	4
Şekil 2: Farklı yaşam dönemlerinde testis histolojisinin karşılaştırılması	15
Şekil 3: KS'li bir olguda mikro-TESE sırasında uzunlamasına tunika albuginea kesisi yapılmış testis görüntüsü (X24)	23
Şekil 4: İnvirt mikroskopta spermatoza görünümü	24
Şekil 5: Gardner'in Blastokist Skorum Sistemi	26
Şekil 6: KS'li olgularda yaş gruplarına göre sperm elde etme oranları.....	30
Şekil 7: NOA'lı olguların yaş gruplarına göre sperm elde etme oranları	31
Şekil 8: KS'li olguların ROC analizi grafiği	32
Şekil 9: NOA'lı olguların ROC analizi grafiği	32
Şekil 10: KS'li ve NOA'lı olguların 3. gün embriyo kalitelerinin Klivaj Skorum Sistemi ile değerlendirilmesi	36

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Fenotipik olarak uzun boy, gövdeye göre göreceli uzun bacaklar, atrofik-küçük testisler, feminen vücut yapısı ve jinekomasti ile karakterize Klinefelter sendromu (KS), erkeklerde en sık görülen seks kromozom bozukluğudur. Prevalansı yaklaşık 650 erkek doğumda birdir ve erkek infertilitesinin en sık doğumsal genetik nedenidir (1). Erişkin dönemde laboratuvar ve klinik bulgular, hipergonadotropik hipogonadizm ile uyumludur. Serum testosteron seviyeleri her zaman çok düşük olmamasına rağmen yüksek serum FSH seviyesi önemli bir laboratuvar bulgusudur. Kesin tanı kromozom analizi ile konulmaktadır. Olguların %90'ında non-mozaik 47,XXY kromozom kuruluşu bulunurken, %10'unda 46,XY/47,XXY mozaik kromozom kuruluşu ve diğer sayısal ve yapısal anomaliler bulunur (1, 2). Azospermik erkeklerin %11'inde, infertilite nedeni ile değerlendirilen erkeklerin %4'ünde KS saptanmaktadır (3).

Testiküler histolojide germ hücreleri ileri derecede azalmış veya hiç yoktur. Seminifer tübüllerde hyalinizasyon ve atrofi, interstisyel alanda ise fibrozis görülmektedir, ancak küçük alanlarda spermatogenez komplet olarak izlenebilir (4). KS'li olgularda spermatogenezi düzeltecek bir tedavi henüz tanımlanmamıştır. Olguların çoğunluğunda semen analizinde tipik bulgu azospermidir. Azospermik non-mozaik olgular mikro-TESE ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile çocuk sahibi olabilirken, mozaik KS'li şiddetli oligozospermik olgular IVF, TESE, mikro-TESE ve ICSI ile çocuk sahibi olabilirler (3, 5).

KS'li olgularda çocukluk döneminde geç konuşma, öğrenme güçlüğü ve davranış sorunları görülebilmektedir. Ayrıca çocukluk ve erişkin dönemde sosyal-duygusal sorunlar da sıktır (6). Olguların çoğu, düşük serum testosteron düzeyi nedeniyle libido azlığı ve erektil disfonksiyondan (ED) yakınırırlar.

Bu çalışmada KS'li olguların endokrin, cinsel ve üreme işlevleri ile yaşam kalitelerinin genetik dışı nedeni non-obstrüktif azospermik (NOA) olgularınki ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım ve Tarihçe

Klinefelter sendromu, en az bir Y kromozumu ve en az iki X kromozomuna sahip erkek bireyler olarak tanımlanmaktadır (4). KS'nin en sık görülen şekli, olguların %90'ında ortaya çıkan ve klasik tip olarak adlandırılan X kromozom dizomisidir (47,XXY). Geri kalan %10'unu ise 46,XY/47,XXY mozaik formu, yüksek dereceli anöploidiler (48,XXXYY, 48,XXYY, 49,XXXXYY) veya X kromozomu yapısal anormallikleri (örn. 47,iXq,Y) oluşturmaktadır (2).

KS, 1940'lı yılların başında Massachusetts Hastanesi'nde genç bir endokrinolog olan Harry F. Klinefelter'in uzun boylu, küçük testisli ve jinekomastisi olan bir hastayı Fuller Albright isimli bir endokrinologla paylaşmasıyla tanımlanmıştır (7). Albright ve Klinefelter aynı özelliklerde sekiz olgu daha tanımlamışlar ve 1942 yılında dokuz olguyu kapsayan ilk makaleyi yayımlamışlardır (8). Albright makaleye Klinefelter'in ilk isim olarak yazılmasını istemiş ve sonrasında bu olgular, Klinefelter sendromu olarak tanımlanmıştır (7). O dönemde KS'nin bir endokrin bozukluk olduğu düşünülmüştür. Plunkett ve Barr 1956'da, KS'li olguların bukkal mukoza hücrelerinde fazladan seks kromozomunun varlığını gösteren Barr Cisimciği'ni tanımlamışlardır. Daha sonra Jacobs ve Strong 1959'da sitogenetik çalışma ile KS'li olgularda fazladan bir X kromozomunun varlığını göstermiş, böylelikle KS'nin genetik yapısı tanımlanarak kromozomal bir bozukluk olduğu anlaşılmıştır (9, 10).

Olguların %10'u prenatal dönemde, %26'sı çocukluk ve erişkin dönemde tanı almaktadır. Erişkin dönemde sıklıkla erkek infertilitesinin araştırılması sırasında tanı konur. Olguların çoğu azospermik veya şiddetli oligozospermiktir. Çoğu zaman serum testosteron (T) düzeyleri normalin alt sınırında veya daha düşüktür ve buna bağlı olarak azalmış libido ve erektil disfonksiyon görülür. Bazı olgularda ise jinekomasti, pubertal gecikme ve genital gelişme geriliği ile tanı konur. Bununla birlikte %64 olgunun hiç tanı almadığı düşünülmektedir (11, 12).

2.2 Epidemiyoloji

KS prevalansı ile ilgili ilk tahmin, 1960'lı ve 1970'li yıllarda yenidoğanlarda yapılan altı araştırmaya dayanarak 1000 erkek doğumda bir olarak yapılmıştır (7). Danimarka kaynaklı araştırmalarda KS prevalansı her 600 erkekte bire karşılık gelen 100.000 de 153 ile 173 arasında olduğu gösterilmiştir (13, 14). Güncel veriler KS prevalansının 100.000 de 150, yaklaşık her 650 erkek doğumda bir görüldüğünü göstermektedir (15).

Coğrafya ve etnik kökenin KS prevalansı üzerine etkisi gösterilememiştir. Buna karşın Asyalılarda KS prevalansının daha yüksek olduğunu (100.000'de 355) gösteren bir çalışma vardır (16). Avustralya'da yapılan bir çalışmada KS prevalansı 100.000 erkek doğumda 223 olarak bulunmuştur (17). Göreceli olarak yüksek bu prevalansın Avustralya'da yaşayanların çoğunun Asya kökenli olmasından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (7, 17). Buna karşın bir çalışmada Japonya'da KS prevalansının 100.000'de 60 olduğu gösterilmiştir (18).

Olguların %10'u prenatal dönemde, %3'ü gelişimsel gecikme ve davranış sorunları nedeniyle çocukluk dönemde, %2'si gecikmiş puberte ve jinekomasti nedenleriyle pubertede, %17'si ise hipogonadizm ve infertilite nedeniyle araştırılırken erişkin dönemde tanı almaktadır (19). Olguların üçte ikisinin ise tanı almadığı düşünülmektedir (19). Azospermik erkeklerin %11'inde, infertilite nedeni ile başvuranların da %4'ünde KS saptanmaktadır (3).

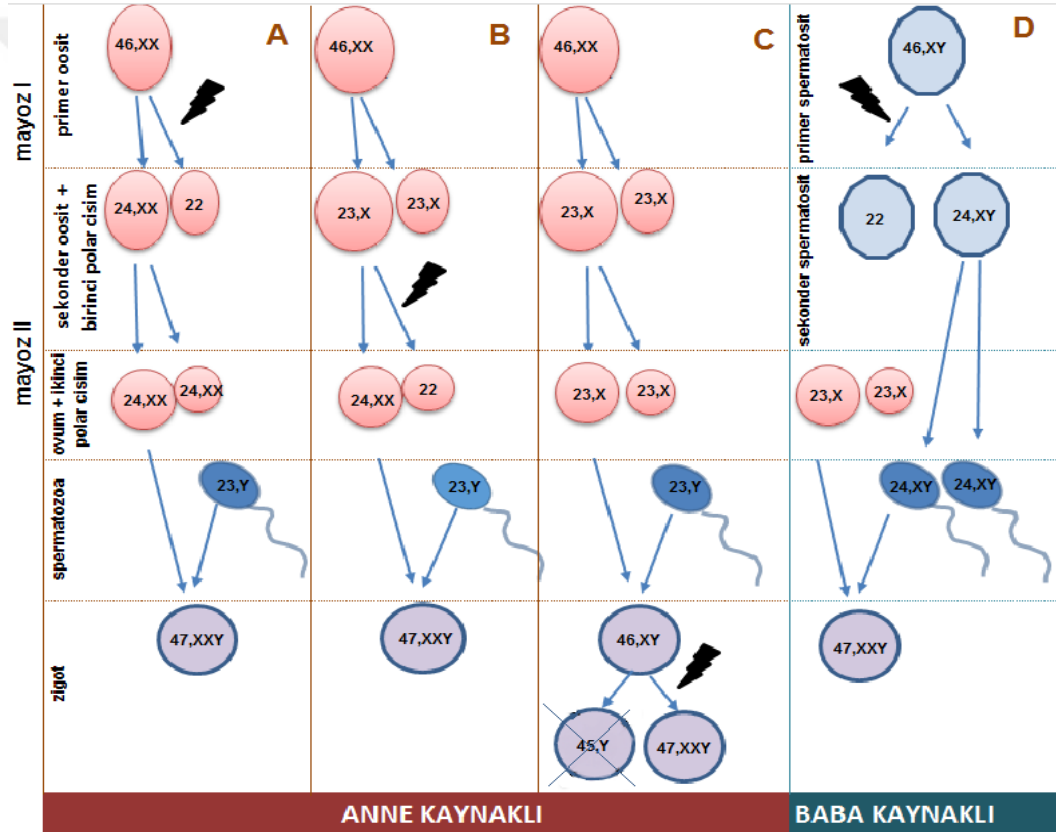
2.3 Patofizyoloji ve Genetik

Klinefelter Sendromu Oluşum Düzenekleri

KS'li olgularda fazladan X kromozomunun kaynağı genellikle parental gametogenez sırasında kromozomal ayrışmanın olmamasıdır. Bu hata nedeniyle oosit veya spermatozoa, normal seks kromozomu yanında fazladan X kromozomu taşımaktadır. Nadiren de olsa zigot sonrası mitozlar sırasında ortaya çıkan ayrılmama da fazladan X kromozomunun kaynağı olabilmektedir (20). Ebeveynleri ile birlikte 39 KS'li olgunun incelendiği bir çalışmada fazla X kromozomunun %53'ünün paternal mayoz I, %43'ünün maternal ve %3'ünün ise zigot sonrası ortaya çıkan mitotik hatalardan kaynaklandığı gösterilmiştir (21). Maternal kaynaklı olguların %34'ünün

mayoz I, %9'unun ise mayoz II de ortaya çıkan kromozomal ayrılma hatalarından ortaya çıktığı gösterilmiştir (21).

İleri anne yaşının mayoz I'de oluşan hatalar ile pozitif korelasyon gösterdiği, mayoz II'de oluşan hataların ise anne yaşından bağımsız olarak geliştiği saptanmıştır (20, 21). İleri baba yaşı, XY sperm ve KS'li çocuk için bir risk faktörüdür. XY sperm sıklığı 20'li yaşlara göre 30, 40 ve 50'li yaşlarda sırasıyla %10, %31 ve %160 daha fazla olduğu saptanmıştır (22). Başka bir çalışmada ise anne ve baba yaşının etiolojide risk faktörü olmadığı öne sürülmüştür (23). KS oluşum düzenekleri Şekil 1'de gösterilmiştir (24).



Şekil 1: KS'nin oluşum düzenekleri. Maternal mayoz I (A), Maternal mayoz II (B), Postzigot bölünme (C), Paternal mayoz I (D)

Ek X Kromozomu ve Fertilite

X kromozomu, testis fonksiyonu, beyin gelişimi ve büyüme dahil birçok sistemde rol oynayan 1100'den fazla gen taşımaktadır (25). Ek X kromozomunun inaktivasyonu, XIST promotörünün aktivasyonu ile X kromozomu inaktivasyon merkezinde (XIC) başlatılır. X kromozomu üzerindeki birçok gen, testiste,

ovaryumlarda ve beyinde yüksek oranda eksprese edildiği için, bu organlar X kromozomu polizomisinden etkilenmektedir (11).

Germ hücreleri embriyolojik dönemde genital kabartıya göç eder ve yeni oluşan seminifer tübüller içerisinde toplanır. Sertoli hücreleri seminifer tübüllerin çatısını oluştururken Leydig hücreleri interstisyumda yer alır (2). Germ hücrelerinin çoğalması fetal gelişim sırasında ortaya çıkar ve doğum sonrası erken postnatal dönemde devam eder (26). Karyotip analizi 47,XXY olan beş fetusun incelendiği bir çalışmada germ hücre sayısının kontrollerden farklı olmadığı, sadece testislerde bir miktar fibrozis olduğu tespit edilmiştir (2). Fetal dönemde primordiyal germ hücreleri, pluripotent marker OCT4 (Octamer-binding Transcription factor 4) kaybıyla pre-spermatogonyuma ve spermatogonyuma farklılaşır (27). OCT4 ve MAGE-A4 (Melanoma-associated antigen 4) spermatogonyal kök hücre belirteçleri olarak kullanılmaktadır (28). İntrauterin 13 ile 22. haftalar arasında KS tanısı konulmuş sekiz fetusun testislerinin incelendiği bir çalışmada OCT4 ve MAGE-A4'ün ifadesi değerlendirilmiş ve bu olguların testislerinde, OCT4+ hücrelerinin sayısında kontrol grubunda beklenen düşüşe paralel bir düşüş olduğu gözlenmiştir. Buna karşın kontrol grubunda MAGE-A4+ hücrelerinin sayısında bir artış gözlenirken, KS'li olguların testislerinde bu artış gözlenmemiştir (29). Bu çalışma KS testisinde germ hücre kaybının erken testis gelişimi sırasında meydana geldiğini göstermektedir (26). Başka bir çalışmada fetal KS testisinde uzun nc-RNA'ların anormal ekspresyonu gösterilerek gonositten spermatogonyuma farklılaşmasının olmadığı, dolayısı ile germ hücre kaybının fetal yaşamda başladığı öne sürülmüştür (30). Bazı araştırmacılar germ hücre kaybının altında yatan düzeneklerin fetal, prepubertal ve yetişkin dönemde farklı olabileceğini, Sertoli ve Leydig hücrelerinin anormal matürasyonunun da bu duruma katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir (31).

Doğumdan sonra 4 ile 10. haftalar arası dönemde hipofiz gonadotropinleri pik yapar ve altı aylıkken prepubertal nadir seviyelere iner. Mini puberte olarak da bilinen bu dönemde artmış gonadotropinlere bağlı spermatogonyal kök hücre havuzu genişler ve farklılaşması uyarılır. Seminifer tübüllerin uzunluğu, testis volümü ve Sertoli hücre sayısı artar. Mini puberteden ergenliğin başlamasına kadar, gonadotropinlerdeki azalmaya bağlı olarak, testislerdeki hücre siklusu aktivitesi sessiz kalır.

KS'li bireylerde periferik serum testosteron değerleri genellikle normalin alt seviyelerinde bulunur. KS'li testisteki 47,XXY spermatogonyalar mayozu tamamlayamadıkları için apoptozise uğrarlar (2). Spermatogenez için gerekli olan intratestiküler testosteron üretiminin başlaması ergenliğin başladığını gösterir. Testosteron düzeyleri zamanla artsa da KS'li erkeklerde ergenliğin başlamasından sonra Sertoli ve Leydig hücre işlevlerinde azalmalar olur. Spermatogonyal hücrelerin ilerleyen apoptozisi azospermi ile sonuçlanır (32). Bununla birlikte testisin bazı bölgelerinde spermatogonyal kök hücreler mitotik yenilenme veya diferansiyasyon sırasında anafaz gecikmesi nedeniyle fazla X kromozomunu kaybedip normal 46,XY spermatogonyal hücre haline gelir. Bu hücreler mayoz I ve II'nin yanı sıra spermiyogenezi de tamamlayabilmektedir. Testiste dağınık halde spermatogenez içeren bu seminifer tübüllerden testiküler sperm ekstraksiyonu yöntemi (TESE) ile sperm eldesi ve ICSI ile fertilizasyon sağlanabilmektedir (2).

KS'de periferik serum testosteron düşüklüğünün patofizyolojisini açıklamak için farelerde yapılan deneysel bir çalışmada XXY testislerde testosteron üretiminde bozulma olmadığı ve intratestiküler testosteron düzeylerinin normalden yüksek olduğu görülmüştür (33). Bu olgularda damar/testis yüzeyi oranında azalma tespit edilmiş ve düşük testosteron seviyelerinin, azalmış üretimin bir sonucu olmadığı, testis vaskülerizasyonunda azalmaya bağlı testosteronun kan dolaşımına yetersiz salınımından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (33).

Klinik Heterojenite ve Modifiye Edici Faktörler

X kromozomu inaktivasyonu veya fazladan X kromozomunun ebeveyn kökeninin KS fenotipi üzerinde bir etkisinin olmadığı anlaşılmıştır. Ancak bir çalışmada paternal kökenin gecikmiş puberte ile (34), bir diğer çalışmada da ise artmış boy/kol açıklık oranı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (35). KS fenotipini modifiye eden diğer bir genetik belirteç, androjen reseptör geninin (CAG) tekrar uzunluğudur. Çok sayıda tekrarın dolaşımdaki androjenler için düşük androjen reseptörü duyarlılığı ile ilişkili olduğu düşünölmektedir (36). KS'de CAG tekrar uzunluğunun boy, boy-kol açıklık oranı, jinekomasti, küçük testisler, kol uzunluğu, kol açıklığı ve bacak uzunluğu ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (35, 37, 38).

Cinsiyet kromozomlarında PAR1'in distal kısmında bulunan ve X inaktivasyonuna uğramayan kısa boy homeobox (SHOX) geninin de KS fenotipine

etkisi olduğu düşünölmektedir (39). SHOX geni büyüme plaklarının hipertrofik kondrosit zonunda eksprese edilmektedir ve kondrosit farklılaşmasında rol oynadığı düşünölmektedir. KS'de artmış ekstremite uzamasının SHOX gen ekspresyon fazlalığına bağlı olabileceği öne sürölmüşür (7, 39). Bununla birlikte, KS'de klinik özelliklerin büyük çoğunluğu genetik mekanizmalarla açıklanamamaktadır (7).

2.4 Klinik

Prenatal-çocukluk dönemi

KS, prenatal dönemde bulgu vermez. İntrauterin 5. haftada yolk-sac'tan primordiyal germ hücrelerinin göç etmesiyle başlayan erkek reproduktif sistem farklılaşması ve gelişimi KS'li fetuslarda normal fetuslardan farklı değildir. SRY etkisiyle Sertoli hücrelerinden salınan Anti-Müllerian Hormon (AMH), Leydig hücrelerinden salınan testosteron etkisiyle testis yönünde gelişim olur. KS'li fetuslu gebelerin 16-20. haftalardaki amniyon sıvısındaki testosteron düzeyi normal kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (40, 41). Gebelik izleminde fetal gelişim, laboratuvar analizleri ve görüntölemelerde anormal bulgu saptanmamaktadır. Genellikle prenatal dönemde Down sendromu ve diğer anöploidiler için yapılan amniyon sıvısının sitogenetik incelemesi ile KS tanısı konulmaktadır.

KS'li yenidoğanlar sağlıklı bireylerden farklı değildir. Ortalama boy $50,6 \pm 1,8$ cm, ortalama kilo $3,38 \pm 0,44$ kg olarak saptanmıştır (42). Bu dönemde kriptorşidizm ve mikro penis gibi konjenital anomali riskinde artış görölebilir. Buna karşın ambigüus genitalya nadirdir (43). KS'de ortalama fallus uzunluğunun azaldığı saptanmıştır (44). KS varyantlarında durum daha belirgindir. Ortalama fallus uzunluğu 48,XXYY'li olgularda 24 persantil (45), 49,XXXXY'li olgularda 10 persantilin altında bulunurken (46), 48,XXXYY'li olgularda mikrofalus olduğunu gösteren yayınlar vardır (47). Hastalığın klasik bulgusu olan atrofik testis varlığı yenidoğan döneminde son derece nadirdir ve genelde puberte sonrası ortaya çıkar. Mikrorşidizm, adölesan ve yetişkin dönemde hemen tüm olgularda görölmektedir. Erişkin dönemde ortalama testis volümleri 1-4 ml arasında bulunmaktadır (44).

KS'de konjenital kalp defektleri, radyoulnar sinostoz, yarık damak, kalça displazisi, böbrek displazisi, pes ekinovarus, inguinal herni ve kriptorşidizm gibi

konjenital malformasyonların görülme sıklığı yüksektir ve genellikle yaşamın ilk birkaç yılında tanımlanır (44). 48,XXYY, 48,XXXY, 49,XXXXY gibi yüksek dereceli kromozomal anöplodili olgularda konjenital anomali sıklığı daha yüksektir (48).

KS ve varyantlarında fasyal dismorfizm derecesi değişkendir. Klasik KS'ye göre 49,XXXXY, 48,XXYY ve 48,XXXY'de dismorfik özellikler daha belirgindir. Ortak bulgular arasında hipertelorizm, epikantal kıvrımlar, artmış palpebral fissürler, kapüşonlu göz kapakları, beşinci parmakta klinodaktili, kısa tırnak yatakları (genellikle tırnak ısırma nedeniyle), pes planus, eklem hiperekstensibilitesi ve kübitus varus görülmektedir. Ayrıca ekstremiteler ve dişlerde dismorfik birçok özellik bulunabilir. Tüm bu dismorfik özellikler ve fiziksel bulguların 48,XXYY, 48,XXXY ve 49,XXXXY'de ortaya çıkma olasılığı klasik KS'ye göre daha yüksektir ve çoğu zaman bulgular daha belirgindir (44).

KS'li bireylerde Sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin B ve AMH düzeyleri infantil dönemde ve puberte öncesi dönemde normal düzeydedir. Doğum sonrası inhibin B ve testosteron artışı ile karakterize 'mini puberte' dönemi KS'li olgularda da görülmektedir. Ancak KS'li infantlarda testosteron düzeyleri, tartışmalı olsa da normal bireylere kıyasla daha düşük veya normal seviyelerde izlenmektedir (42).

KS'li çocuklarda geç konuşma, öğrenme güçlüğü, okumada gecikme ve agresiflik, uyumsuzluk gibi davranış sorunları görülebilmektedir. Ayrıca bu olgularda sosyal-duygusal sorunlar daha sıktır. IQ seviyesi klasik KS'de genellikle normaldir, ancak yüksek dereceli anöplodilerde çok daha düşüktür (44, 48, 49). KS'li çocuklarda sosyal anksiyete ve otizm görülme oranı yüksektir (50). Olguların %3'ü gelişimsel gecikme ve davranışsal sorunlar nedeniyle, %2'si de gecikmiş puberte ve jinekomasti nedeni ile tanı almaktadır (19).

Puberte

Klasik KS'li olguların klinik özellikleri puberteyle birlikte belirginleşmeye başlar. Normalde pubertenin ilk bulgusu testis volümlerindeki artıştır. KS'de germ hücrelerinin kaybı ve seminifer tübüllerin fibrozisi sonucu testisler sert ve atrofik hale gelir (51). İkincil seks özelliklerinin gelişimi genellikle normaldir. Testosteron seviyesinin düşük olması ve pubertal gecikme nedeniyle KS'li olguların boyu yaşlarına göre daha uzundur. Fizik bakıda en önemli özelliklerden birisi de hastaların %50'sinde görülen jinekomastidir (48). Jinekomasti patogenezinde testosteronun

periferal aromatisasyonuna bağlı serum östradiol oranının yüksekliği rol oynamaktadır. Artmış LH uyarımı aromatazi aktive ederek östrojen seviyelerinde göreceli bir artışa neden olur ve jinekomasti gelişimine katkıda bulunur (19). Ayrıca düşük östradiol eliminasyonunun da patogeneze katkı sağladığı düşünülmektedir. KS'li olgularda görülen jinekomasti histolojik olarak, karaciğer sirozu gibi yüksek östrojen düzeyine sahip bireylerde görülen duktal hiperplazinin aksine interduktal hiperplazi olarak karşımıza çıkmaktadır (20).

Erişkin dönem

Erişkin dönemde en belirgin klinik özellik testis volümünün 4 ml'den küçük olmasıdır. Androjen düşüklüğü ile birlikte önikoid vücut yapısı ve jinekomasti KS'nin en tipik belirtileridir (20). Pubik kıllanma ve sakal azalmıştır. Bu dönemde olgular sıklıkla infertilite nedeni ile araştırılırlar. Azospermi çok yüksek oranda saptanır. KS'li olguların vücut yapısı artmış kol açıklığı, normal bireylerden iki cm ve üzeri daha uzun boy ve üst ekstremiteye göre alt ekstremitelerin anormal uzun oluşu ile karakterizedir. Uzun alt ekstremiteler puberte öncesi de bulunur. Uzun alt ekstremiteler sadece androjen eksikliğine bağlı gecikmiş epifiz kapanması nedeniyle ortaya çıkmaz. Bu durumun ek X kromozomunun varlığından kaynaklanan büyüme hızındaki farklılık nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Bununla birlikte testosteron eksikliği, puberte öncesi diğer androjen yetmezliği bozukluklarında ortaya çıkan önikoidal vücut yapısına benzer şekilde anormal vücut oranlarına katkıda bulunur (20). KS'li olguların kemik mineral yoğunlukları çocukluk döneminden puberte başlangıcına kadar normal, daha sonraki dönemlerde ise sağlıklı yaş-cinsiyet gruplarına göre daha düşüktür. Kemik mineral eksikliğinin en önemli nedeni hipogonadizmdir. Osteoporoz riskini önlemek için erken dönemde testosteron replasmanı gerekebilir (52).

Puberte sonrası KS'li olgular en sık infertilite yakınması ile başvururlar. İnfertilite kliniklerinde görülen erkeklerin yaklaşık %10-15'inde azospermi saptanmış, bu azospermik hastaların %15'inde anöploidi tespit edilmiştir (53). Anöploidi tespit edilen bireylerin de büyük çoğunluğunu KS oluşturmaktadır. Bu bağlamda erkek infertilitesinin en sık görülen genetik nedeni KS olarak kabul edilir.

Yetişkin KS'li olguların testislerinin seminifer tübüllerinde yaygın fibrozis ve hiyalinizasyon görülmektedir. Germ hücre kaybı erken testis gelişiminde başlarken, fibrotik süreç puberte ile birlikte başlamaktadır. Erişkin dönemde tüm testis dokusunda

yaygın fibrozis olmasına rağmen, fokal spermatogenez odakları içeren seminifer tübülleri bulunabilmektedir (26).

KS sosyal beceri bozukluğu, dil gelişimi, iletişim, uyum, adaptasyon ve dikkat eksikliği sorunlarını içeren nöropsikolojik fenotip ile ilişkilendirilmiştir (54, 55). Bir çalışmada KS'li bireylerin %32'sinde anksiyete ve %24'ünde depresif bozukluk olduğu bildirilmiştir (19). Ayrıca şizofreni ve bipolar bozukluk görülme sıklığı daha yüksektir (56). Öğrenme güçlüğü çekme eğilimindedirler. Akademik performans ve mesleki statüleri ile ilgili başarılarının, benzer sosyo-ekonomik statüdeki bireylerden daha düşük olduğu bildirilmiştir (57). Buna karşın KS'li bireylerin çoğunluğunun entelektüel yetenekleri, davranışları, dikkatleri, sosyal becerileri ve işlevselliklerinin ortalama aralıkta olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (38, 58).

KS'li bireylerin IQ düzeyleri 90 civarındadır (54). Ortalamaya yakın bilişsel işlevlerine rağmen, akranlarına göre mesleki kazanımları daha düşüktür (38, 59). KS'li çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) oranları yüksek bulunmuştur (19).

Bir çalışmada KS'li olgularda erektil disfonksiyon (ED) ve prematür ejakulasyon (PE) sıklığı sırasıyla %18,9 ve %22,6 saptanmıştır (60). Yaşları eşleştirilmiş kontrollere göre KS'li olgularda erektil işlevler normal bulunurken, libido azlığı yüksek ve PE insidansı önemli oranda düşük saptanmıştır (60).

Beklenen yaşam oranları ve komorbiditeler

KS'li olguların yaşam süresi, düşük sosyoekonomik düzey ve çeşitli hastalıklara yatkınlık nedeniyle 2-5 yıl daha kısadır (7). Hipergonadotropik hipogonadizm ve bilişsel bozukluklar olguların genelinde bulunur ve eşlik eden hipogonadizm, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskine yol açabilir. KS'de meme kanseri ve ekstraponadal germ hücreli tümörlerin (EGGHT) görülme sıklığı yüksek, prostat kanseri gelişme sıklığı daha düşüktür (7).

KS'de EGGHT oluşum riski belirgin şekilde artmıştır. Tümörlerin, embriyogenez sırasında germ hücrelerinin anormal göçünden, primordiyal timik hücrelerden kaynaklandığı veya karsinoma in situ (CIS) hücrelerinin gonadlardan ters göç etmesinin sonucu geliştiği düşünülmektedir (61). KS'de EGGHT'ler, genellikle nonseminomatöz tiptedir ve normal popülasyona göre daha genç yaşta ortaya çıkmaktadır (62).

KS'de göreceli yüksek östrojen seviyeleri meme kanseri riskini artırabilir. Androjenlerin meme kanseri gelişimi ile ilgili rolü karmaşıktır. İnmemiş testis, orşit, testis yaralanması veya orşiyektominin neden olduğu testiküler işlev kaybının erkeklerde meme kanseri riskini artırdığı öne sürülmüştür (7). Kadınlarda da yüksek androjen düzeyleri artmış meme kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir. Uzun süre dışarıdan alınan testosteron, aromatisasyonla östrojene dönüşerek erkeklerde meme kanseri riskini artırabilir (63). KS'li olgularda hipogonadizm, metabolik sendrom ve obezite gelişme eğilimini artırır. Obezite, androjenlerin aromatisasyonuna yol açarak meme kanseri riskini artırabilir. KS'li olguların yaklaşık yarısında görülen jinekomasti meme kanseri için bağımsız bir risk faktörü değildir, ancak artmış östrojen seviyelerinin riski artırdığı öne sürülmüştür (7). Mozaik karyotipli (47,XXY/46,XY) erkeklerde aromatisasyondaki farklılıktan dolayı meme kanseri sıklığı daha yüksek bulunmuştur (64).

KS ve prostat kanserinin androjen bağımlılığının tanımlanması hemen hemen aynı zaman diliminde gerçekleşmiştir. Dolayısıyla, KS'li bireylerin hipogonadizm nedeniyle prostat kanserinden korunacağı varsayılabilir. KS'li 696 olguyu kapsayan bir çalışmada prostat kanseri sıklığı ve prostat kanserine bağlı mortalite oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir (65, 66).

KS'li olgularda mitral kapak prolapsusu daha sık görülmektedir (67, 68). Ekokardiyografik çalışmalarda diyastolik fonksiyon bozukluğunun kardiyopulmoner performansı düşürdüğü, kronotropik yetmezliğe neden olduğu, yani kalbin artmış aktivite veya taleple orantılı olarak hızını artıramadığı gösterilmiştir (68, 69). Ancak, testosteron replasman tedavisi (TRT) alan KS'li bireylerde kronotropik yetersizliğin sürdüğü gösterilmiş, diyastolik disfonksiyonun atriyal fibrilasyon insidansını artırdığı öne sürülmüştür (7).

KS'li olgularda tromboz gelişme eğilimi yüksektir, dolayısı ile DVT ve pulmoner emboli sıklığı yüksektir (7).

Normal popülasyona göre KS'li olgularda osteoporoz insidansı sekiz kat daha yüksek bulunmuştur (70). Testosteron hem doğrudan kemik hücrelerinde eksprese edilen androjen reseptörüne bağlanarak hem de aromatisasyon yoluyla östrojene dönüşerek kemik sağlığını korumaktadır. Düşük testosteron seviyeleri osteopeni ve osteoporozu yol açarak kemik kırıklarına neden olabilir (7).

Normal popülasyona göre KS'li olguların mortalite riski 1,5 kat daha yüksektir. Yaşam süresinin enfeksiyon, maligniteler, nörolojik, kardiyovasküler ve pulmoner nedenlerle ortalama 2,1 yıl daha düşük olduğu gösterilmiştir (71).

2.5 Laboratuvar–Tanı

Fetal Dönem

KS, prenatal dönemde bulgu vermez. Gebelik izleminde fetal gelişim, laboratuvar analizleri ve görüntülemeler normaldir, ancak diğer nedenlerle yapılan amniyon sıvısının sitogenetik incelemesi ile KS tanısı konulabilmektedir. KS'li fetuslu gebeliğin 16-20. haftalardaki amniyon sıvısındaki testosteron düzeyi normal kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (72).

Yenidoğan Dönemi

Kriptorşidizm ve mikro penis gibi konjenital anomali riski yüksek olmasına rağmen, KS'li yenidoğanlar çoğunlukla normal fenotiptedirler (43). Dolayısıyla bu dönemde doğumsal anomali varlığında KS'den şüphelenilerek tanı konulmaktadır. KS'li infantın Leydig hücre işlevinde bir miktar bozulma olabilir. Bir çalışmada KS'li olguların kord kanında testosteron düzeyi anlamlı oranda düşük saptanırken, KS'li altı infantın değerlendirildiği başka bir çalışmada serum testosteron düzeyleri normal bulunmuştur (73, 74). Mini-puberte döneminde KS'li olgularda serum testosteron düzeyleri normal infantlardan düşük seyrettiği, FSH, LH, inhibin B ve AMH düzeylerinin ise normal düzeyde olduğu saptanmıştır (75). Bir-altı ay aralığında 12 KS'li olgunun araştırıldığı başka bir çalışmada normal serum gonadotropin düzeyleri ile birlikte 11 olgunun serum testosteron düzeyleri normal sınırın altında saptanmıştır (43). Buna karşın 10 KS'li infantın araştırıldığı bir başka çalışmada serum FSH ve LH düzeyleri yüksek ve testosteron düzeyi normalin üst sınırına yakın bulunmuştur (76).

Çocukluk ve Puberte

Çocukluk döneminde bilişsel gelişme geriliği, konuşma ve davranış sorunları; peripubertal dönemde küçük testisler, jinekomasti, pubertal gelişme geriliği varlığında KS'den şüphelenilmelidir. KS'de hipogonadizm puberte başlangıcına kadar klinik olarak belirgin değildir ve çocukluk döneminde hipogonadizme bağlı semptomların eksikliği de tanısal gecikmelerin nedenlerinden biridir. Prepubertal dönemde serum

testosteron, FSH, LH ve inhibin B düzeyleri normal, östradiol (E2) ve östradiol/testosteron oranı yüksek düzeydedir (77). Prepubertal dönemde insan koryonik gonadotropin (hCG) stimülasyonuna serum testosteron yanıtları normaldir (78). Puberte başlangıcındaki pik sonrası serum testosteron düzeyleri, plato yaparak puberte boyunca düşük veya normalin alt sınırına yakın seyrederek (72). KS'li olguların peripubertal dönemdeki testosteron düzeyleri pubertenin normal olarak başlaması ve ilerlemesi, ayrıca sekonder seks karakterlerinin gelişmesi için yeterlidir (77-80). LH uyarımı ile Leydig hücrelerinden eksprese edilen, intrauterin abdominal testis inişinde rol oynayan insülin benzeri faktör 3 (INSL3), Leydig hücre fonksiyonunu göstermektedir (81). KS'li çocuklarda, INSL3 seviyesi normal sağlıklı erkek çocuklara göre farklı değildir. Puberte ortasından sonra LH seviyeleri gittikçe artmasına rağmen, INSL3 düzeyi normal sağlıklı bireylerden daha düşük seyretmektedir (81, 82). KS'li olgularda serum E2 seviyeleri erken puberte döneminde yüksektir ve pubertede E2/T oranları yüksek seyretmektedir, ancak serum seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyleri normale gerilemiştir (81). Sertoli hücre fonksiyonunu gösteren inhibin B ve AMH, KS'li olgularda prepubertal dönemde normal sınırlarda olmasına rağmen, puberte ortalarından sonra inhibin B düzeyleri azalmaktadır (43). Diğer Sertoli hücre belirteci olan AMH'nin serum konsantrasyonu çocukluk çağı boyunca yüksek kalır ve pubertede artan testosteron düzeyleri ve spermatogenezde mayozun ortaya çıkmasıyla birlikte azalır (83-85). KS'li olgularda spermatogenezin azalmasına rağmen AMH düzeyleri normal sağlıklı bireylere benzer şekilde azalmaktadır (75, 77). Puberte ortalarından (ortalama 13 yaş) itibaren KS'li olguların FSH ve LH düzeyleri artarak hipergonadotropik seviyelere ulaşır. FSH seviyeleri LH seviyesinden biraz daha erken ve belirgin şekilde artmaktadır. Gonadotropin salgılatan hormon (GnRH) uyarımına FSH ve LH tepkisi abartılı hale gelir (77).

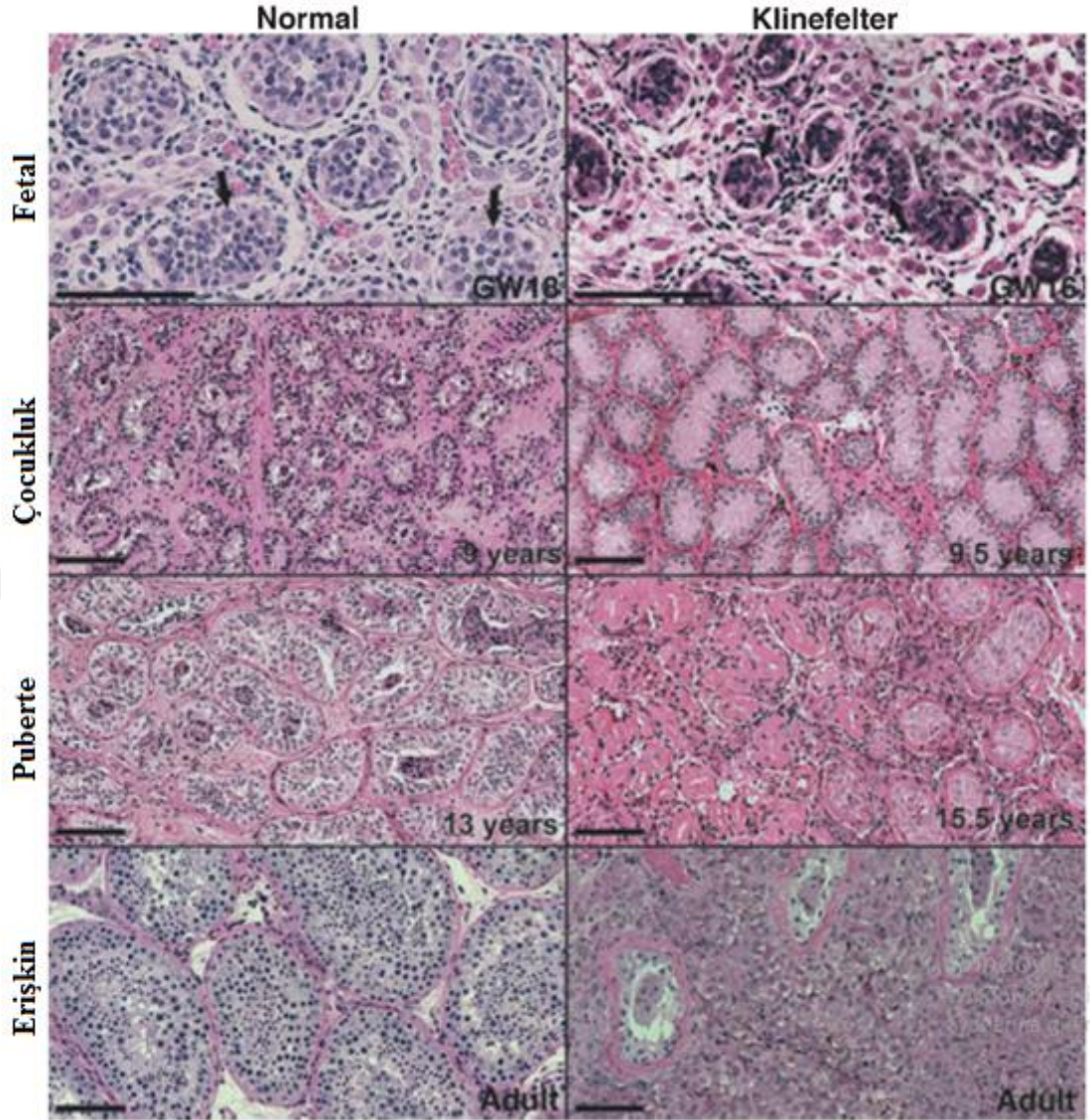
Erişkin Dönem

KS'li olgular erişkin dönemde infertilite ve hipogonadizm nedeniyle araştırılırken tanı almaktadır. KS'de serum testosteron seviyeleri puberte ile yükselmeye başlar fakat bazı olgularda testosteron yükselmesi biraz geç olabilir. Serum testosteron seviyesi sıklıkla normalin alt seviyelerine kadar yükselir. Mozaik formlarda tamamen normal seviyelerde görülebilen, yüksek dereceli anöploidlerde çok daha düşük seviyeler görülebilmektedir. Klasik olgularda serum testosteron

seviyeleri yıllar içerisinde giderek azalır. Olguların %65-85'inde serum testosteron düzeyleri normalin altındadır ve 25 yaşından sonra belirgin hipogonadizm görülmektedir (12, 19, 20). Serum E2 ve SHBG düzeyleri normalden yüksektir (12). Erişkin KS'lilerin çoğunda serum inhibin B seviyeleri çok düşüktür veya ölçülemeyecek düzeydedir (86), ayrıca INSL3 düzeyleri de düşük olduğu gösterilmiştir (87). KS'li olguların tamamına yakınında görülen diğer bir laboratuvar bulgusu ise sperm sayısındaki azlıktır. Olguların %8'inin ejakulatında sperm saptanabilir, ancak çoğunluğu non-obstrüktif azospermiktir (NOA). Mozaik formlarda motil sperm görülme olasılığı daha yüksektir. Literatürde nadir spontan fertil olgular bildirilmiş olsa da günümüzde yardımcı üreme teknikleri dışında fertilizasyon olanaklı değildir (2).

Testis Histolojisi

KS tanısında testis biyopsisinin yeri yoktur. Mikroskopik incelemede testiste hiyalinizasyon ve seminifer tübüllerde ciddi fibrozis görülür (51). Farklı yaşam dönemlerinde KS'li ve normal testis histolojisinin karşılaştırılması Şekil 2'de gösterilmiştir (88). Fetal dönemden puberteye kadar testiküler yapı benzer, prepubertal dönemde KS testisinde germ hücre sayısı oldukça azalmıştır. Puberte döneminde ve sonrasında büyük morfolojik değişiklikler görülmektedir. Normal bireylerde spermatogenez başlarken, KS'li bireylerin seminifer tübüllerinde yaygın dejenerasyon ve hiyalinizasyon vardır. Yetişkin bir KS'li testisinde çok az sayıda dejenere olmuş tübül germ hücreleri içerebilir, ancak testis dokusunun çoğu Leydig hücrelerinin kümelerinden oluşur (88).



Şekil 2: Farklı yaşam dönemlerinde normal ve KS'li bireylerde testis histolojisinin karşılaştırılması (Oklar gonositleri göstermektedir.)(88).

Tanı Yöntemleri

Barr Cismi Analizi

Yanak mukozasından alınan sürüntü örneğinde Barr cismi analizi ile KS tanısı konulabilir. Basit boyama teknikleri ile bir saat içerisinde sonuç verebilmektedir. Bir çalışmada 64 KS'li olgunun 62'sinde Barr cismi pozitif bulunmuştur. Bu olguların dördünün 46,XY/47,XXY mozaik, birinin ise 46,XX/ 46,XY/47,XXY mozaik olduğu geri kalanının klasik KS olduğu gösterilmiştir (89). KS tanısı için Barr cisimciği analizinin duyarlılığı %82 ve özgüllüğü %95 saptanmıştır, ancak karyotip analizi ile

desteklenmesi önerilmektedir (90). Bu nedenle günümüzde KS tanısında sıklıkla tercih edilmemektedir.

Karyotip İnceleme Yöntemi

Periferik kandan elde edilen hücrelerin metafaz evresinde durdurulması ve boyama işlemlerinin ardından mikroskop altında kromozomların homologlarıyla eşleştirilmesi sonucu karyotipleme yapılarak hücrelerdeki sayısal ve yapısal kromozom anomalileri incelenir (91). Karyotip analizi, KS tanısında altın standarttır, ancak 47,XXY/46,XY mozaizm için nispeten düşük bir duyarlılığa sahiptir (11).

Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) Yöntemi

FISH yöntemi prob olarak tek DNA dizisinin kullanılması ve hastadan alınan örnekte hedef bir DNA dizisinin aranması temeline dayanır. Lokusa veya gene özgü DNA probu bir etiket ile işaretlenir. Bu işaret sayesinde hedef bölgenin floresan mikroskopunda görünebilmesi sağlanır. Hedef DNA dizisi bir mikroskop lamında metafaz uzantıları ve interfaz (bölünmeyen) çekirdekleri içeren bir kromozom preparatıdır. Hem prob, hem de hedef DNA denatüre edilir. Bunun sonucunda tek sarmallı bir DNA oluşur. Prob, kromozom preparatına eklenir ve hedef dizi varsa probun ve hedefin tamamlayıcısı DNA dizileri hibridize olana kadar inkübe edilir. DNA yalnız tamamlayıcı sarmalına hibridize olur, genomun diğer bölgelerindeki farklı DNA parçalarına hibridize olmaz. İşaretli probun varlığı veya yokluğu bir floresan mikroskopu incelemesi ile kesinleştirilir. En az 100 hücre analiz edilir. Hızlı bir şekilde çok sayıda hücreyi analiz edebilmek, duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olması, kültüre alınmamış veya bölünmeyen hücrelerin analizlerini yapıyor olması tekniğin avantajlarıdır (91, 92).

2.6 Tedavi

Androjen eksikliği

KS'li olgularda semptomları önlemek ve androjen eksikliğinin sonuçlarından kaçınmak için, hayat boyu testosteron yerine koyma tedavisi önerilmektedir (71).

Uzun süreli erkek hipogonadizmi, hipogonadizmi daha da kötüleştiren insülin direnci ve obeziteye yol açan bir kısır döngü oluşturarak önemli bir sağlık sorunu

oluşturmaktadır. Ayrıca kas ve kemik kütlesi kaybı, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle mevcut kılavuzlar androjen eksikliğine bağlı bu kısır döngünün oluşması veya kontrolden çıkmasını önlemek için KS'de testosteron replasman tedavisini (TRT) önermektedir (93-95). Genel görüş puberte döneminde serum testosteron düzeyinin normalin üst sınırına yakın tutacak şekilde testosteron replasmanının yapılması yönündedir (96). İnfantil dönemde testosteron tedavisinin yararı olduğunu belirten çalışmalar da vardır (97, 98). İnfantil dönemde kısa süreli androjen tedavisi alan 47,XXY'li çocukların değerlendirildiği bir çalışmada, erken hormonal tedavinin bilişsel işlev, görsel ve motor beceriler ile dil gelişimini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (97). Başka bir çalışmada ise TRT için en uygun zaman ergenliğin başlangıcında, 11-12 yaş civarında olduğu belirtilmiştir (20). KS'de TRT'nin libidoda, kemik mineral yoğunluğu ve kıllanmada artışa, yorgunluk bitkinlik ve cinsel fonksiyonlarda iyileşmeye, ayrıca daha az sinirlilik ve daha iyi uyku ile daha iyi bir ruh haline yol açtığı gösterilmiştir (99). Meme, prostat kanseri ve semptomatik kalp yetmezliği olan KS'li olgularda TRT önerilmemektedir (99).

KS'li olgularda testosteron tedavisinin eritrositoz, uyku apnesi ve saldırgan davranış gibi olası olumsuz etkileri rapor edilmemiştir (7, 100). Testosteron tedavisi intratestiküler testosteron üretiminin uyarılmasını baskıladığından fertilité tedavisinde kullanılmaz. KS'li olgularda kısmi androjen direnci nedeniyle daha yüksek doz testosteron tedavisi gerekebilmektedir. Bu direncin nedenleri olarak artmış adipoz doku ve aromataz aktivitesi ile androjen reseptörlerinin sitoplazmadan nükleusa transportunda azalma öne sürülmüştür (71).

Adipoz dokuda ve dolayısı ile aromataz aktivitesindeki artış nedeni ile KS'li olgularda TRT'ye alternatif olarak aromataz inhibitörleri kullanılabilir. Jinekomasti ve/veya santral obezitesi olan maksimum doz testosteron tedavisine yanıtız adölesanlarda iki yıl süreyle 1 mg/gün dozda anastrozolün testosteron/östrojen oranını artırdığı gösterilmiştir (101). Ayrıca aromataz inhibitörlerinin intratestiküler östradiol seviyelerini düşürerek testosteron üretimi ve spermatogenez üzerinde olumlu etki yapabilir (102). Ancak anastrozolün dozu ve tedavi süresi konusunda veriler yetersizdir (71).

Fertilite

KS'li olguların büyük çoğunluğunun semen analizinde tipik bulgu azospermidir. Buna karşın bazı olguların ejakulatında motil sperm saptanabilir ve nadir de olsa literatürde spontan gebelikler bildirilmiştir (103, 104). KS'li 131 olguyu kapsayan bir çalışmada 11 (%8,4) olgunun ejakulatında spermatozoa saptanmıştır (12). Klasik KS'ye oranla mozaik KS'de ejakulatta spermatozoa bulunma olasılığı daha yüksektir. KS'li olguların erken puberte döneminde spermatozoa içeren semen örnekleri var ise kriyoprezervasyon ile saklanması olanaklıdır. Bu bağlamda altı ay süreyle günde bir kez 1 mg anastrozol tedavisinden sonra kriyoprezervasyon için en az 4-6 flakon semen örneği alınması önerilmektedir (105).

Fetal hayatta başlayan germ hücre kaybı, puberte ile hızlanan fibrozis testislerde spermatogenezi önemli oranda azaltır. KS'li olguların testislerinde 47,XXY spermatogonyalar çoğunlukla mayozu tamamlayamadığı için apoptozise uğrarlar ve olay azospermi ile sonuçlanır (2, 32). Ancak testisin bazı bölgelerinde spermatogonyal kök hücreler mitotik yenilenme veya farklılaşma sırasında anafaz gecikmesi nedeniyle fazla X kromozomunu kaybedip normal 46,XY spermatogonyal hücre haline gelir. Bu hücreler mayoz I, II ve spermiyogenezi tamamlayabilmektedir. Testiste dağınık halde yerleşik spermatogenez odakları içeren seminifer tübüllerden sperm elde etmek olanaklıdır (2). Tournaye ve arkadaşları, 1996'da KS'li azospermik erkeklerden TESE ile sperm elde ettiklerini raporlamışlardır (106). Bir yıl sonra Palermo ve arkadaşları, bir KS'li olguda TESE/ICSI ile ilk gebeliği belgelemiştir (107, 108). Schlegel, 1999'da mikrocerrahi TESE (mikro-TESE) yöntemini tanımlamıştır (109). Bu yöntem ile mikroskopik büyütme altında saptanan dilate opak seminifer tübüllerin aktif spermatogenez içerdiği gösterilmiştir. Sadece dilate ve opak seminifer tübüllerin bulunması ve çıkarılmasıyla sperm elde etme oranları konvansiyonel TESE (cTESE)'ye göre önemli oranda yüksektir (110, 111).

KS'li bir erkekte spermatogenetik aktivite 46,XY germ hücrelerinin varlığına ve sayısına bağlı olarak farklılık gösterebilir. Bazı araştırmacılar spermatogonyal apoptozisten önce, ergenlik döneminde veya daha erken dönemde TESE ile sperm elde ederek sperm kriyoprezervasyonu ile fertilitenin sağlanabileceğini raporlamışlardır (112, 113). Buna karşın TESE'nin erişkin dönemde yapılmasını

savunanlar da vardır (2). Sperm elde etme başarısında tek prediktif belirtecin hasta yaşı olduğu, erken pubertede yapılan TESE’de sperm bulma oranının yetişkin yaşta yapılan TESE’ye göre daha yüksek olduğu öne sürülmüştür (26). Buna karşın yaş grupları arasında TESE ile sperm elde etme oranının farklı olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (26, 114). Peripubertal 12 ile 16 yaş arası dönemde KS’li olguların testis biyopsilerinde sadece %30 oranında germ hücresi elde edilmiştir (26). Bu nedenle araştırmacıların çoğu bu yaş grubunda sperm kriyoprezervasyonu için TESE yapılmasını önermemektedir (115). Bu bulgu germ hücre kaybının ergenlikten önce başladığını düşündürmektedir (26). Dolayısıyla KS’nin erken tanısının sperm elde etme oranlarını artıracaklarını gösteren kanıt değeri yüksek bir veri yoktur (116).

KS’li olgularda cTESE ve mikro-TESE ile sperm elde etme oranlarının benzer olduğu görülmüştür (107). Mikro-TESE veya cTESE ile sperm elde etmede bazal testosteron seviyesinin veya preoperatif hormonal tedavinin, klinik gebelik veya canlı doğum oranlarında herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (117).

Psikolojik durumun tedavisi

KS’li bireylerin çoğunda anksiyete ve depresyon gibi duygusal sorunların yanı sıra, otizm ve dikkat eksikliği gibi davranışsal sorunlar da sık görülmektedir. Öz güven ve sorun çözme yeteneklerini geliştirebilmeleri, dolayısıyla yaşam kalitelerini artırmaları için psikolojik destek sağlanmalıdır (50).

2.7 Genetik Danışma ve Tarama

Yakın geçmişe kadar infertil kabul edilen KS’li olgular günümüzde üremeye yardımcı tedaviler (ÜYT) ile çocuk sahibi olabilir. KS’li olgular çoğunlukla normal karyotipli çocuklara sahip olmalarına rağmen, bu olguların spermatidlerinde %7 oranında anöploidi saptanmıştır (118-120). Bu artmış anöploidi riski için iki hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan birincisi 47,XXY spermatogonyanın mayoz yoluyla ilerleyerek hiperhaploid spermatozoa (24,XX ve 24,XY) oluşturmasıdır (121). Daha olasılığı yüksek diğer hipotez ise 46,XY germ hücrelerinin başarılı bir spermatogenez sırasında olumsuz testis ortamı nedeniyle mayotik anormalliklere yatkınlığının artmış olmasıdır (122, 123). Dolayısıyla hem otozomal (trizomi 21 ve 18) hem de cinsiyet

kromozomu anöploidi riskinin artmış olduğu düşünülmektedir (123). Sonuç olarak KS'li bireylerde spontan veya TESE yöntemi ile elde edilen spermatozoada hem cinsiyet kromozomları hem de otozomlarda kromozom anormalliği riski yüksektir. Bu nedenle TESE ve ICSI sürecinde çiftlere preimplantasyon genetik tanı önerilmelidir (124). Bu mümkün değilse 16-20 hafta arasında amniyosentez yapılarak kromozom analizi ve FISH ile prenatal tanı yapılabilir.

KS'li bireylere tanı aldığı yaşa göre konjenital anomaliler ve diğer eksiklikler için bazı tarama testlerinin yapılması önerilmektedir (125). Çocukluk döneminde gelişimsel değerlendirme, konuşma ve dil gelişiminin değerlendirilmesi, akademik yönde güçlü ve zayıf yönlerin tespiti ile dil öğrenme zorluğu araştırılabilir (126, 127). Olguların kan basıncı, boy, kilo, bel çevresi ölçümü, jinekomasti değerlendirmesini kapsayan ayrıntılı fizik muayeneleri yapılmalıdır. Serum gonadotropin, testosteron ve östrojen düzeyleri ölçülmelidir. İnsülin direnci açısından açlık kan glikozu ve HbA1c düzeyleri taranmalıdır. Anemi ve hipotirodi açısından CBC ve tiroid fonksiyon testleri görülmelidir. Hipogonadizme bağlı osteoporoz riskinden dolayı serum kalsiyum ve D vitamini düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi (DEXA) önerilmektedir (128). Konjenital kardiyak anomalileri değerlendirmek için ekokardiyogram uygundur (19, 126). Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzu, KS tanısı almış tüm erkekler için uzun süreli endokrinolojik izlem ve gerekli durumda uygun tedavi verilmesini önermektedir (129).

3. OLGULAR VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun (KAEK) 18.01.2019 tarih ve B.30.2.ODM.0.20.08/33 sayılı kararı ile etik uygunluğu onaylanan çalışma (Ek 1), OMÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji ve Androloji polikliniği ile Tüp Bebek Merkezi'nde 2012-2019 yılları arasında infertilite tanısı konulmuş 121 KS ve kontrol grubu olarak da genetik neden dışı etiyolojili 178 NOA'lı olguyu kapsamıştır. Tüm olgulardan aydınlatılmış onam alınmıştır (Ek 3).

3.1 Olgu Seçimi

OMÜ Tüp Bebek Merkezinde 2012 -2019 yılları arasında üremeye yardımcı tedavi uygulanan olguların verilerine OMÜ Tıp Fakültesi Hastanesi kayıtlarından ulaşıldı. Periferik kandan metotreksat ve timidin (MTX) senkronizasyonlu yüksek rezolüsyon yöntemi ile karyotip analizi yapılan ve non-mozaiik KS (47,XXY) tanısı konulan 121 olgu ile kontrol grubu olarak genetik neden dışı etiyolojili 178 NOA'lı olgu çalışmaya dahil edildi.

3.2 Olguların Değerlendirilmesi

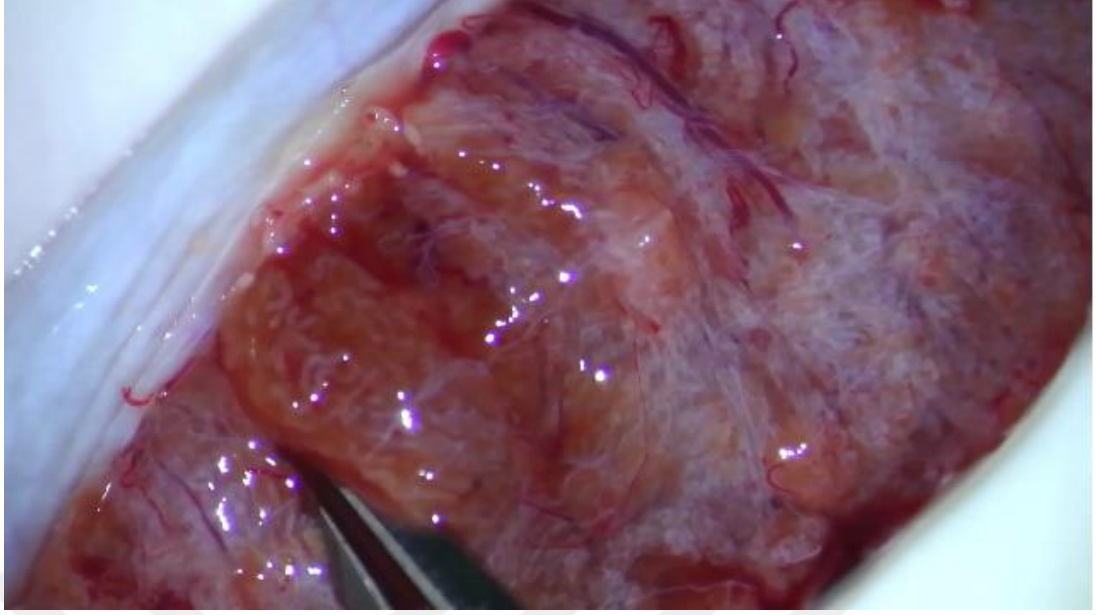
Olguların demografik verileri, tıbbi öykü ve fizik bakı bulguları kaydedildi. Testis volümleri Prader orşidometrisi (Plastik OM20, Erler-Zimmer, Almanya) ile ölçüldü. Olgulara bir ay ara ile en az iki kez Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2010 kılavuzuna göre semen analizi yapıldı (130). Azospermi tanısı en az iki semen örneğinin 3000 g'de 15 dakika santrifüjden sonra elde edilen pelletin X400 büyütmede incelenmesinde sperm bulunamaması ile konuldu (131). NOA tanısı bilateral palpe edilebilir vaz ve epididim varlığı, yüksek serum gonadotropin seviyeleri ve normal ejakulat volümü olan olgularda semen analizi ve pellet incelemede sperm bulunamaması ile konuldu (132). Hormonal inceleme için kan örnekleri saat 07-11 arasında alındı. Serum FSH, LH, PRL, E2 ve total testosteron (TT) düzeyleri radyoimmunoassay (RIA) yöntemi ile ölçüldü.

Tüm olgularda karyotip ve Y kromozom mikrodelsyon analizleri yapıldı. Karyotip analizi için heparinli tüpe alınan periferik kan örnekleri tıbbi genetik laboratuvarında incelendi. Hazırlanan lenfosit kültürlerinden MTX senkronizasyon yöntemi ile karyotip elde edildi. G-bantlama ve 550-700 bant rezolüsyon kullanılarak 20 metafazda analiz yapıldı. Mozaikizm varlığı FISH yöntemi ile değerlendirildi. Y kromozom mikrodelsyon analizi periferik kan örneklerinden DNA elde edilerek multipleks PCR yöntemi ile yapıldı (133). Sonuçlar uluslararası insan sitogenetik adlandırma sistemine (ISCN) göre raporlandı (134).

Eşleriyle birlikte fertilité değerlendirilmesi yapılan non-mozaik KS'li ve genetik neden dışı etiyolojili NOA'lı olgularda mikro-TESE yöntemi ile sperm arandı. Olguların mikro-TESE ile sperm elde etme oranları, fertilizasyon oranları, embriyo kaliteleri, transfer edilen embriyo verileri, gebelik, abortus ve canlı doğum oranları OMÜ Tıp Fakültesi Tüp Bebek Merkezi kayıtlarından elde edildi.

3.3.1 Cerrahi Yöntem

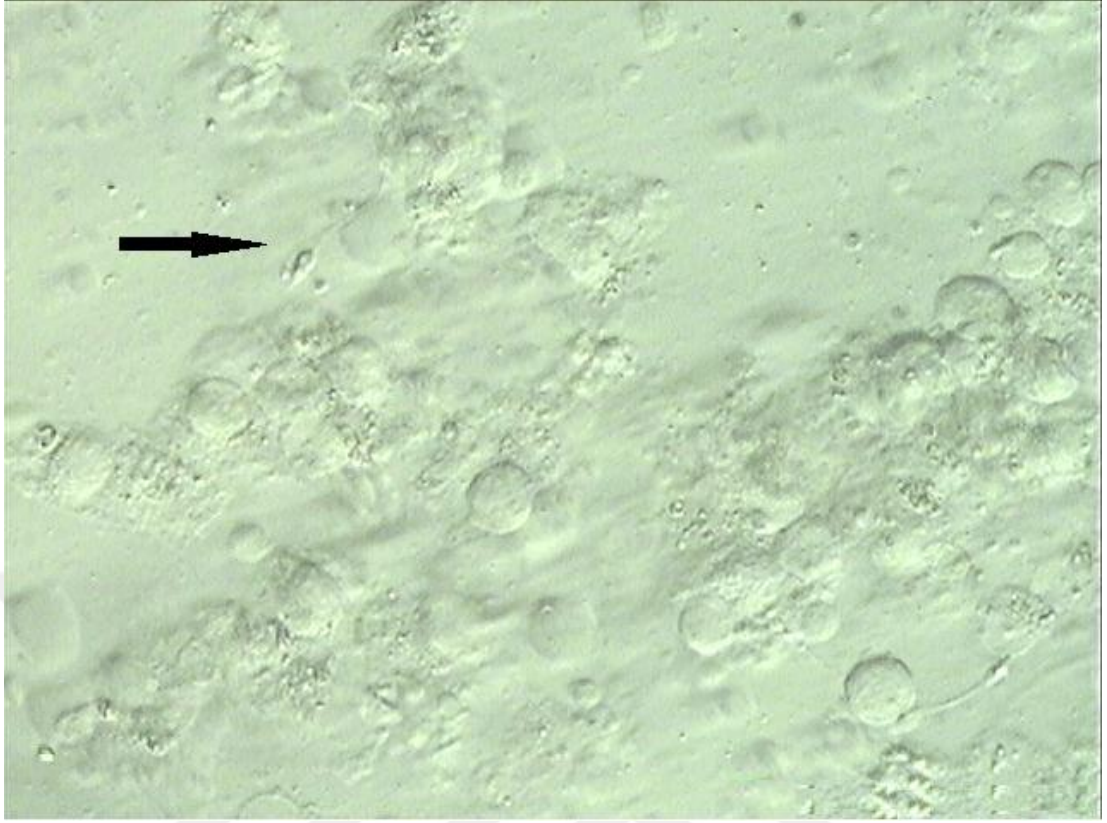
Sperm elde etmek için mikro-TESE işlemi uygulandı (109). Lokal anestezi altında orta hat vertikal rafe kesisi ile skrotum ve katları geçilerek tunika vajinalise ulaşıldı. Tunika vajinalis açılarak testis insizyondan dışarıya doğurtuldu. Tunika albuginea avasküler alan gözetilerek ekvatoryal kesi ile testis hilumuna kadar açıldı ve testis parankimi eksplere edildi. Küçük testislerde (6 ml ve daha küçük) antihiler uzunlamasına tunika albuginea kesisi kullanıldı. Bipolar mikroforsepslerle kanama kontrolü yapıldı. Testis parankimi ameliyat mikroskopu (ZEISS OPMI S5, Almanya) altında X24 büyütmede diseke edildi. Öncelikle subtunikal ve perivasküler alanlar tarandı. Dilate ve opak tübüller izole edildi ve mikro forseps yardımı ile eksize edildi (Şekil 3). Sperm bulunamadığında karşı testis aynı skrotal insizyondan dışarı alınarak işlem yinelenildi. Cerrahi süreler kaydedildi. Tunika albuginea kesisi 5/0 polyglactin suture (Vicryl®, Ethicon, ABD) ile kapatıldı. Testis yeniden skrotuma yerleştirildi, skrotum ve katları kapatılarak işleme son verildi.



Şekil 3: KS'li bir olguda mikro-TESE sırasında uzunlamasına tunika albuginea kesisi yapılmış testis görüntüsü (X24).

3.3.2 Sperm Araştırılması

Mikro-TESE yöntemi ile eksize edilen seminifer tübül örnekleri, MOPS tampon (G-mops plus, Vitrolife®, İsviçre) içeren petri kabına konularak embriyoloji laboratuvarına gönderildi. Seminifer tübüller, stereo mikroskopta (OLYMPUS SZX7, Japonya) insülin enjektör iğneleri ile mekanik olarak parçalandı. İnvirt mikroskopta (ZEISS AXIO Observer. A1, Almanya) X40 objektif büyütmede incelendi (Şekil 4). Spermatozoa bulunduğu örnek ICSI'de kullanılmak üzere hazırlandı. Ön incelemede sperm görülmediği durumlarda örneklere 37°C'de yaklaşık 90 dakika boyunca enzimatik (Collagenase, Type 1A, Sigma, ABD) işlem uygulandı ve 600 g'de 10 dakika santrifüj edilerek pellet yeniden incelendi.



Şekil 4: İnvirt mikroskopta spermatoza görünümü (X40)

3.3.3 ICSI için sperm hazırlanması

Sperm içeren süspansiyon steril laboratuvar tüpüne aktarıldı. Tüpteki sıvı kısmı alındı ve yoğun gradyanlı santrifüje alınmak üzere hazırlandı. Bu amaçla, yüksek ve düşük faz gradyanlar (SpermGrad-30[®], Vitrolife, İsviçre) ve sıvı kısım sırayla bir transfer pipeti ile steril konik tüpe yerleştirildi. Sonra 600 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant atıldı ve pellet sperm yıkama sıvısı (SpermRinse[®], Vitrolife, İsviçre) ile yeniden süspanse edildi. Örnek 10 dakika boyunca 300 g'de santrifüj edildi. Süpernatantı alındıktan sonra kalan pellet 0,5 ml sperm yıkama sıvısı ile yeniden süspanse edildi ve bir damlası mikroskop altında incelenerek ICSI için spermatozoa arandı.

3.3.4 ICSI

ICSI işlemi Narishige Mikromanipülatör ataçmanlı invert mikroskop (ZEISS AXIO Observer. A1, Almanya) altında gerçekleştirildi. Toplanan oositler ve





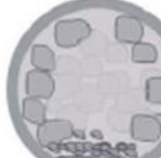

spermilerin konulacağı MOPS (G-mops plus, Vitrolife®, İsviçre) solüsyonu ile ICSI petrisi hazırlandı. ICSI pipeti (Vitrolife®, İsviçre) ile sperm drobundan alınan spermier polivinil pirolidon (PVP, ICSI®, Vitrolife, İsviçre) içeren droba aktarılarak normal morfolojili spermierin seçilimi gerçekleştirildi. İşlem yapılacak oosit holding pipeti ile (Vitrolife, İsviçre) sabitlendikten sonra seçilen sperm ICSI pipeti yardımı ile oosit sitoplazmasına aktarıldı. ICSI işleminin ardından fertilizasyon oranını arttırmak için kalsiyum iyonofor (Calcium ionophore, A23187, Sigma, ABD) ile yapay oosit aktivasyonu işlemi uygulandı (135). Sonra ICSI yapılmış oositler kültür ortamlarına taşınarak inkübatörlere (Sanyo, MCO-18M, Japonya) kaldırıldı. Transfer yapılacak güne kadar embriyo gelişimleri izlendi.

3.3.5 Embriyo Seçimi ve Embriyo Transferi

Sayı ve gelişim potansiyeline göre klivaj veya blastokist dönemi embriyoları seçilerek transfer işlemi gerçekleştirildi. Transfer edilecek embriyo seçimi için 3. günde Klivaj skorum (Tablo 1) (136), 5. günde Gardner'in blastokist skorum (137) sistemlerinden yararlanıldı (Şekil 5). Klivaj dönemi için blastomer sayısı, blastomerlerin simetrik durumu ve fragmantasyon varlığı skorumda temel kriterler olarak alınırken, blastokist evresi sınıflandırmasında blastokistin ekspansiyon durumu, iç hücre kitlesi ve trofoektoderm tabakasındaki hücre miktarları skorum kriterleri olarak kabul edildi (136, 137).

Tablo 1: Klivaj Skorum Sistemi

Embriyo Grade	Tanım
Grade 1	Blastomerler eşit boyutta; fragmantasyon yok
Grade 2	Blastomerler eşit boyutta; küçük fragmantasyonlar var
Grade 3	Blastomerler eşit değil; fragmantasyon yok veya az miktarda var
Grade 4	Blastomerler eşit veya değil; yoğun fragmantasyon var
Grade 5	Blastomerler farklı boyutlarda, yoğun veya komplet fragmantasyon var

<p>1</p> <p>Early blastocyst</p> <p><i>Blastocoel less than half of the blastocyst</i></p>	 <p>1AA</p>		
<p>2</p> <p>Blastocyst</p> <p><i>Blastocoel more than half of the blastocyst</i></p>	 <p>2AA</p>		
<p>3</p> <p>Blastocyst</p> <p><i>Blastocoel fills the blastocyst</i></p>	 <p>3AA</p>		
<p>4</p> <p>Expanded blastocyst</p> <p><i>The embryo is large and the zona is thin</i></p>	 <p>4AA</p>	 <p>4BB</p>	 <p>4CC</p>
<p>Inner cell mass</p>	<p>A</p> <p><i>Numerous and tightly packed cells</i></p>	<p>B</p> <p><i>Several and loosely packed cells</i></p>	<p>C</p> <p><i>Few cells</i></p>
<p>Trophoectoderm</p>	<p>A</p> <p><i>Many cells organized in epithelium</i></p>	<p>B</p> <p><i>Several cells organized in loose epithelium</i></p>	<p>C</p> <p><i>Few cells</i></p>

Şekil 5: Gardner'in Blastokist Skorlama Sistemi (137)

3.3.5 Embriyo Transferi Sonrası Gebelik İzlemi

Embriyo transferi sonrası 12. günde serum beta-hCG düzeyi 5 mIU/ml üzerinde ölçülmesi pozitif gebelik, 14. günde beta-hCG seviyesinin önceki düzeyin iki kat ve daha üstünde ölçülmesi devam eden gebelik olarak kabul edildi. Serum beta-hCG'nin yüksek olmasına karşın gebelik kesesi izlenemeyen olgular biyokimyasal gebelik, transvajinal ultrasonografide fetal eleman ve kalp atışı izlenmesi klinik gebelik olarak değerlendirildi. Yirmi hafta öncesinde veya 500 gram altında sonlanan gebelikler abortus kabul edildi. Ektopik gebelik tanısı uterin kavite dışında yerleşen

gebelik kesesi varlığında ultrasonografi ile konuldu. Yirmi dört hafta ve 500 gram üzeri canlı doğan bebekler canlı doğum kabul edildi.

3.4 Cinsel İşlev, Yaşam Kalitesi, Psikolojik Durum

Olguların cinsel işlev, yaşam kalitesi ve psikolojik durumları yüz yüze, telefon veya elektronik posta yoluyla prospektif olarak araştırıldı. Olguların cinsel işlevleri IIEF-15, yaşam kaliteleri Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalite Skoru kısa formu (WHOQOL-Bref), psikolojik durumları Beck Anksiyete ve Depresyon Ölçekleri ile araştırıldı.

Olguların erektil fonksiyonu, orgazmik işlevi, libidosu, cinsel memnuniyet ve genel memnuniyeti 15 sorudan oluşan IIEF-15 formu ile değerlendirildi (138). Erektil işlev 1-5 ve 15. sorulara verilen yanıtlarla araştırıldı. Toplam puanı 0-10 arası ciddi, 11-16 arası orta, 17-21 arası hafif-orta, 22-25 arası hafif düzeyde erektil disfonksiyon, 26 ve üzeri puanda ise normal erektil fonksiyon kabul edildi. Libido, IIEF formunun 11 ve 12. sorularına verilen yanıtlarla araştırıldı.

Yaşam kalitesi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilen WHOQOL-Bref ölçeği ile değerlendirildi (139). Ölçek bedensel, ruhsal, sosyal ve çevresel iyilik hallerini ölçmekte ve 26 sorudan oluşmaktadır. Her bir soru için 5 seçeneği derecelendirme tipine sahip bu ölçek 1: hiç memnun değilim, 5: çok memnunuz şeklinde hazırlanmıştır. Her bir alan, birbirinden bağımsız olarak kendi alanındaki yaşam kalitesini ifade ettiği için, alan puanları 4-20 arasında hesaplanmaktadır. Puan arttıkça yaşam kalitesi artmaktadır. Ölçeğin ilk iki sorusu genel yaşam kalitesi ve sağlık durumunu değerlendirmektedir. Çalışmada ilk iki soruya verilen yanıtlar ile ölçeğin diğer alt başlıkları ayrı ayrı değerlendirildi.

Anksiyete belirtilerinin sıklığı Beck Anksiyete Ölçeği(BAÖ) ile ölçüldü (140). Likert tipi ölçüm sağlayan BAÖ'de 21 belirti kategorisinin her birinde dört seçenek bulunur. Her bir madde 0 ile 3 arasında puan alır. Ölçekten alınan puanın yüksekliği, bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini gösterir. Toplam puan 0-7 aralığında normal/minimal anksiyete, 8-15 aralığında hafif düzeyde, 16-25 aralığında orta düzeyde ve 26-63 puan aralığında ise şiddetli anksiyete olarak kabul edilmiştir (141).

Depresyona bağlı bedensel, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtiler Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ile ölçüldü. BDÖ ile depresyon tanısı konulamaz, ancak depresyon riski belirlenmekte ve depresif belirtilerin düzeyi ve şiddetindeki değişim ölçülmektedir (142). Toplam 21 kendini değerlendirme cümlesi içermekte ve dörtlü Likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Her madde 0-3 arasında giderek artan puan almakta ve toplam puan 0-63 arasında değişmektedir. Çalışmamızda depresyon için sınır değeri 17 olarak kabul edilmiştir (143).

3.5 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz IBM Statistics SPSS 22 (2012, Chicago, ABD) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Gruplara göre nicel verilerin karşılaştırılmasında parametrik olmayan yöntemlerden Mann Whitney U kullanıldı. Kategorik verilerin gruplara göre karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanıldı. Kesme noktası belirlemede ROC analizi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortanca, minimum, maksimum olarak ve kategorik veriler için de frekans ve yüzde olarak sunuldu. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Olguların yaş, testis volümleri ve hormon analizleri Tablo 2’de gösterilmiştir. KS’li olguların testis volümleri ve total testosteron düzeylerinin NOA’lı olgularinkinden daha düşük, FSH ve LH düzeylerinin ise daha yüksek bulundu ($p<0,001$).

Tablo 2: Olguların yaş, testis volümü ve laboratuvar bulguları

	KS (n=121)			NOA (n=178)			p
	Ortanca	Min.	Mak.	Ortanca	Min.	Mak.	
Yaş	32,0	23,0	44,0	32,0	21,0	57,0	0,393
Testis Volümü (ml)	4,0	1,0	15,0	14,0	4,0	32,0	<0,001
FSH (mU/ml)	38,0	6,0	86,9	17,9	2,0	63,4	<0,001
LH (mIU/ml)	22,5	4,3	43,5	8,9	1,6	32,3	<0,001
Östradiol (pg/ml)	26,1	5,0	69,8	11,8	3,5	72,9	0,169
Prolaktin (ng/ml)	11,5	2,8	52,3	23,0	5,0	71,7	0,720
Total Testosteron (ng/ml)	2,4	0,2	15,5	3,6	0,3	12,3	<0,001

Toplam 121 KS’li olgunun üremeye yardımcı tedaviyi kabul eden 71’inde ve genetik neden dışı etiyolojili 178 NOA’lı olguda mikro-TESE yöntemi ile sperm arandı. KS’li 71 olgunun 27’sinde (%38) sperm elde edilirken, NOA’lı grupta sperm elde etme oranı %55,6 bulundu ($p=0,012$). Mikro-TESE ile sperm elde etme süresi KS’li grupta NOA’lı gruptan daha uzundu ($p<0,001$) (Tablo 3).

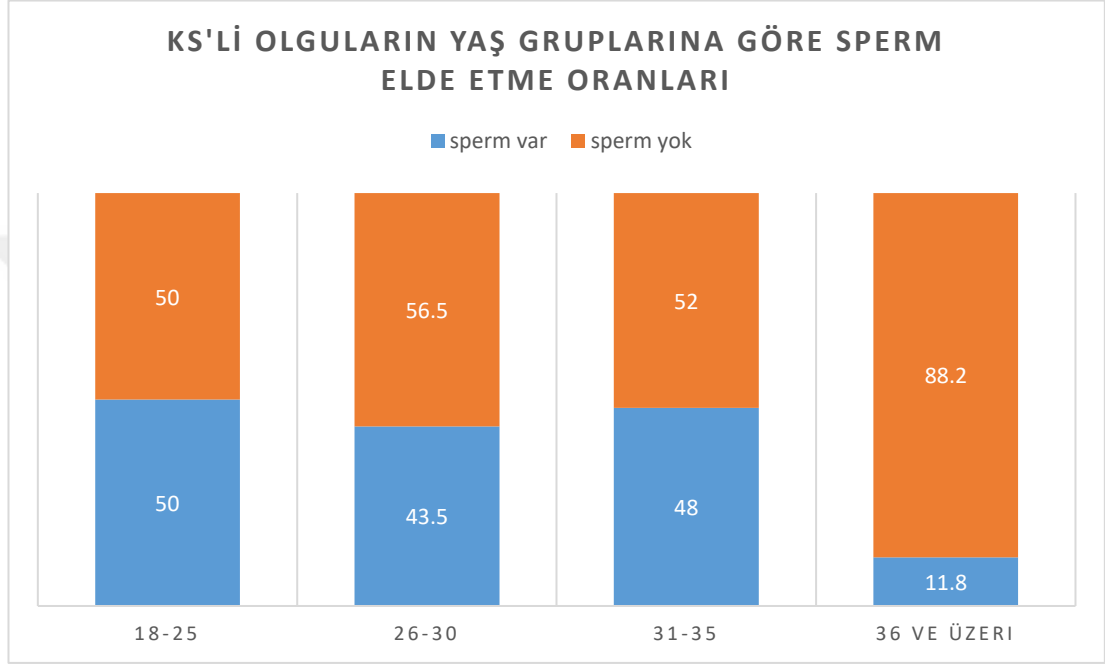
Tablo 3: Olguların mikro-TESE sonuçları

	KS (n=71)	NOA (n=178)	p
Cerrahi Süre (dk)	104 (100-110)	86 (80-95)	<0,001
Sperm Var/Yok	27/44	99/79	0,012
Sperm Elde Etme Oranı (%)	38,0	55,6	0,012

Mikro-TESE ile KS’li 18-25, 26-30, 31-35 ve 36 ve üzeri yaş gruplarında sperm elde etme oranları sırası ile %50, %43,5, %48,0 ve %11,8 olarak saptandı (Tablo 4, Şekil 6). KS’li olgularda yaş gruplarının sperm elde etme oranları arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,083$).

Tablo 4: KS'li olguların yaşa göre sperm elde etme sonuçları

Yaş Grupları	Sperm		p
	Var (n=27)	Yok (n=44)	
18-25 (n=6)	3 (50,0)	3 (50,0)	0,083
26-30 (n=23)	10 (43,5)	13 (56,5)	
31-35 (n=25)	12 (48,0)	13 (52,0)	
36 ve üzeri (n=17)	2 (11,8)	15 (88,2)	

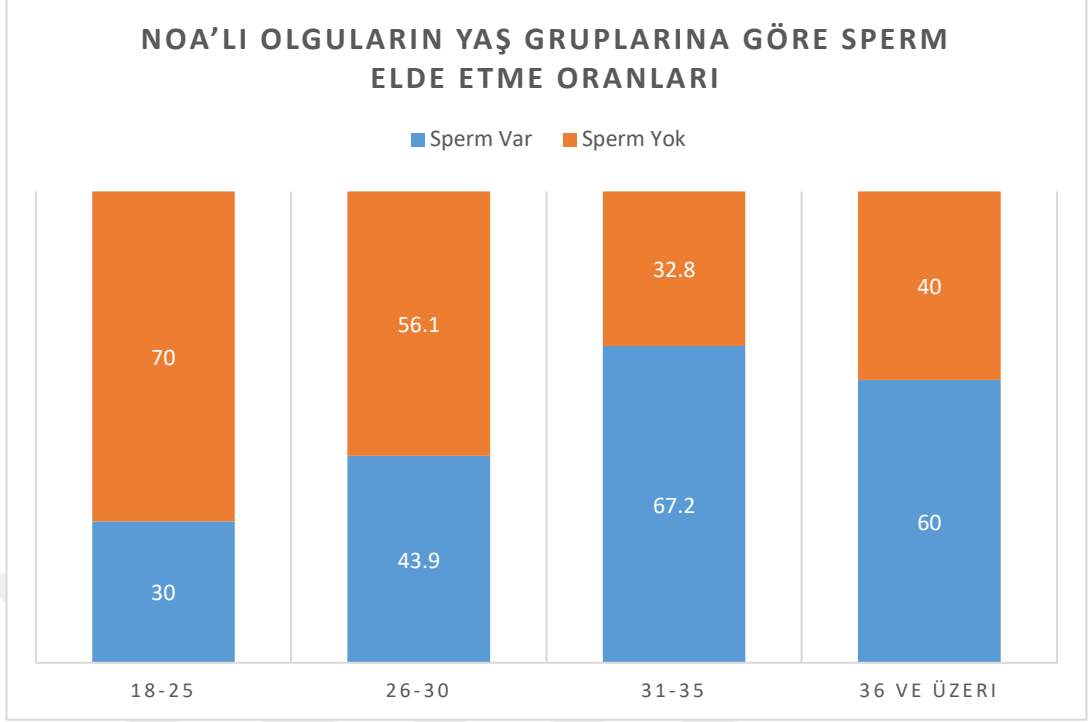


Şekil 6: KS'li olgularda yaş gruplarına göre sperm elde etme oranları

NOA'lı olgularda 26-35 yaş aralığında sperm elde etme oranı diğer yaş gruplarına göre daha yüksekti ($p=0,023$) (Tablo 5, Şekil 7).

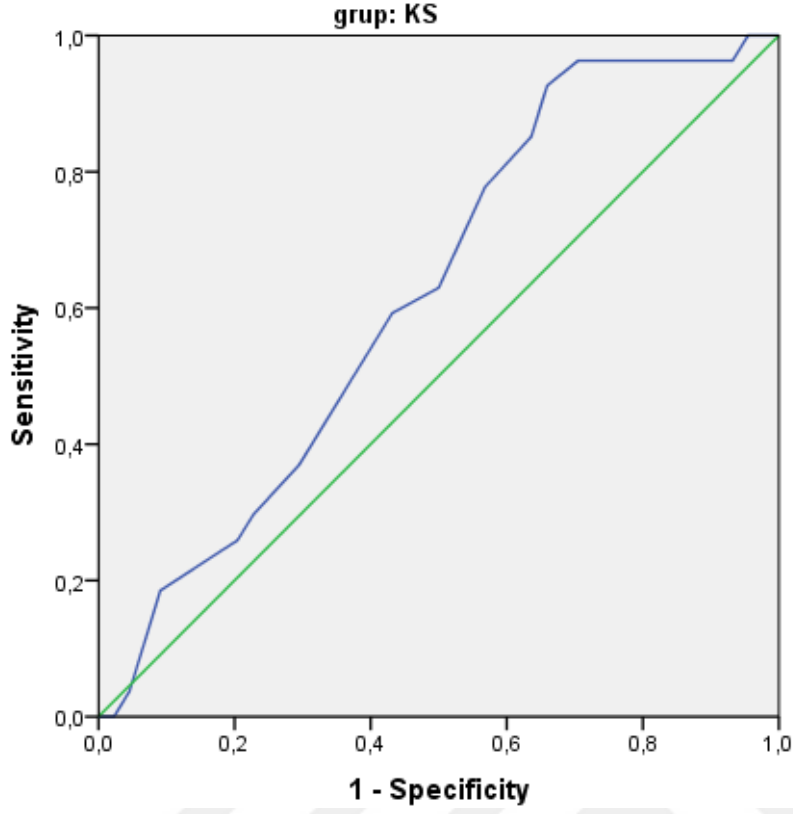
Tablo 5: NOA'lı olguların yaş gruplarına göre sperm elde etme oranları

Yaş Grupları	Sperm		p
	Var (n=99)	Yok (n=79)	
18-25	3 (30)	7 (70)	0,023
26-30	25 (43,9)*	32 (56,1)*	
31-35	41 (67,2)*	20 (32,8)*	
36 ve üzeri	30 (60)	20 (40)	

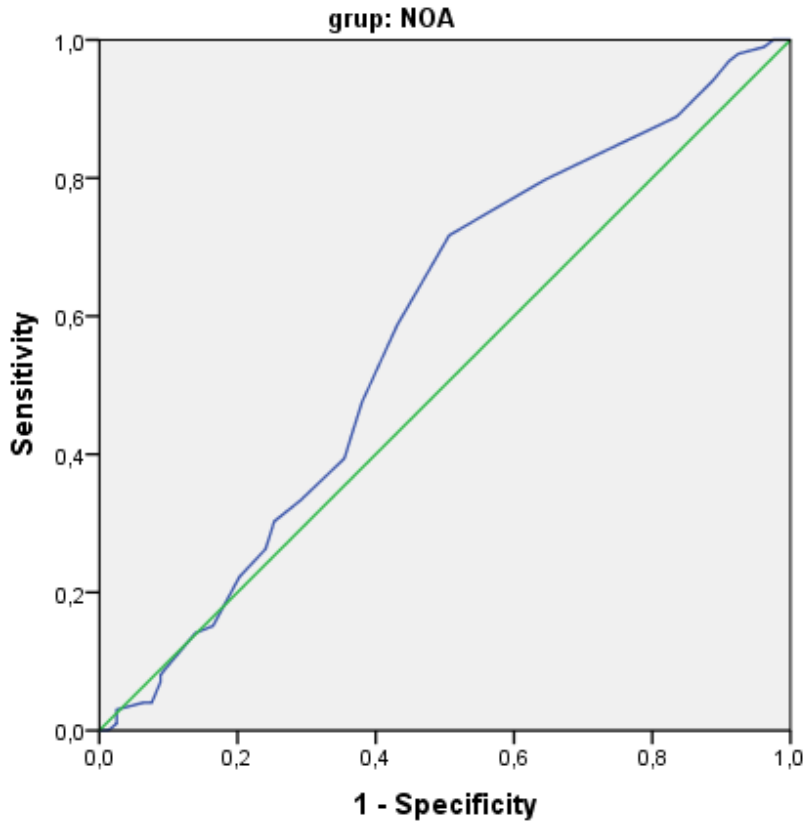


Şekil 7: NOA'lı olguların yaş gruplarına göre sperm elde etme oranları

KS'li ve NOA'lı olgulara sperm bulma oranları için ROC analizi yapıldığında 31,5 yaş kesme noktası olarak belirlendi. Sperm elde etme oranı KS'li olgularda 31,5 yaş altında ve NOA'lı olgularda 31,5 yaş üzerinde daha yüksekti (Şekil 8 ve 9). KS'li olgularda 31,5 kesme noktası alındığında duyarlılık %59,3, özgüllük %56,8, pozitif prediktif değer (PPD) %45,7, negatif prediktif değer (NPD) %69,4 ve doğruluk oranı da %57,8 olarak saptandı. NOA'lı olgularda ise duyarlılık %57,8, özgüllük %52, PPV %53,9, NPV %52,9 ve doğruluk oranı da %53,4 olarak bulundu (Tablo 6).



Şekil 8: KS'li olguların ROC analizi grafiği



Şekil 9. NOA'lı olguların ROC analizi grafiği

Tablo 6: KS'li ve NOA'lı olguların ROC analizi sonuçları

	KS	NOA
Kesme Noktası	31,5	31,5
Eğri Altında Kalan Alan (AUC)	0,6 (0,5 – 0,8)	0,6 (0,5 – 0,7)
Duyarlılık	59,3	57,8
Özgüllük	56,8	52,0
PPD	45,7	53,9
NPD	69,4	52,9
Doğruluk Oranı	57,8	53,4

Otuz altı yaş ve üzerindeki KS'li olgularda sperm elde etme oranı aynı yaş grubu NOA'lı olgulardan daha düşük iken ($p=0,001$), diğer yaş grupları arasında fark yoktu (Tablo 7).

Tablo 7: Yaş gruplarına göre sperm elde etme oranlarının karşılaştırılması

				Grup			
				KS (n=71)		NOA (n=178)	
				n	%	n	%
Yaş	18-25	Sperm	Yok	3	50,0	7	70,0
			Var	3	50,0	3	30,0
	26-30	Sperm	Yok	13	56,5	32	56,1
			Var	10	43,5	25	43,9
	31-35	Sperm	Yok	13	52,0	20	32,8
			Var	12	48,0	41	67,2
	36 ve üzeri	Sperm	Yok	15	88,2	20	40,0
			Var	2	11,8*	30	60,0*

KS'li olgularda testis volümü arttıkça sperm bulma oranının arttığı saptandı ($p=0,017$). FSH, LH ve TT düzeyinin sperm elde etme oranlarına etkisi saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8: KS'li olgularda testis volümü ve hormonal durumun sperm elde etme oranına etkisi

	Sperm		p
	Var (n=27)	Yok(n=44)	
Testis Volümü	4 (2-15)	3 (1-8)	0,017
FSH	37,1 (15,0 – 73,5)	37,4 (21,9-86,9)	0,347
LH	23,3 (4,3 - 43,5)	24,1 (8,90 – 40,1)	0,502
TT	2,4 (0,6 – 6,2)	2,1 (0,2-15,5)	0,543

Mikro-TESE öncesi üç ay süreyle aromataz inhibitörü tedavisi verilen 22 olguda sperm elde etme oranı tedavi verilmeyen 14 olgudan farklı değildi ($p=0,637$) (Tablo 9).

Tablo 9: KS'li olgularda aromataz inhibitör tedavisinin sperm elde etmeye etkisi

	Sperm		p
	Var	Yok	
Anastrazol 1 mg (n=10)	4	6	0,637
Leztrozol 2,5 mg (n=12)	4	8	
Tedavi Yok (n=14)	9	5	

KS'li ve NOA'lı olguların ICSI sonuçları Tablo 10'da gösterildi. Miko-TESE ile sperm elde edilen bir KS'li olgunun ICSI verilerine ulaşamadı ve iki olguda santrifüj sonrası sperm bulunamaması nedeniyle ICSI yapılamadı. KS'li olguların fertilizasyon ve klivaj oranları NOA'lı olgularinkinden daha düşük bulunurken, yaş gruplarına göre fertiliazyon ve klivaj oranlarında fark saptanmadı (Tablo 10 ve 11).

Tablo 10: KS'li ve NOA'lı olguların ICSI sonuçları

	KS (n=24)			NOA (n=91)			p
	Ortanca	Min.	Mak.	Ortanca	Min.	Mak.	
Toplanan oosit	13,0	6,0	28,0	10,0	2,0	34,0	0,075
Olgun oosit	7,0	2,0	27,0	7,0	0,0	28,0	0,314
Fertilizasyon sayısı	4,0	0,0	17,0	4,5	0,0	18,0	0,511
Fertilizasyon oranı (%)	0,5	0,0	1,0	0,7	0,0	2,0	0,020
Klivaj sayısı	5,0	0,0	13,0	4,0	0,0	17,0	0,861
Klivaj oranı (%)	0,8	0,0	1,0	1,0	0,0	1,0	0,007
Transfer sayısı	2,0	0,0	2,0	2,0	0,0	2,0	0,642
Transfer1	1,0	0,0	3,0	1,0	0,0	4,0	0,878
Transfer2	2,0	1,0	4,0	2,0	1,0	4,0	0,824

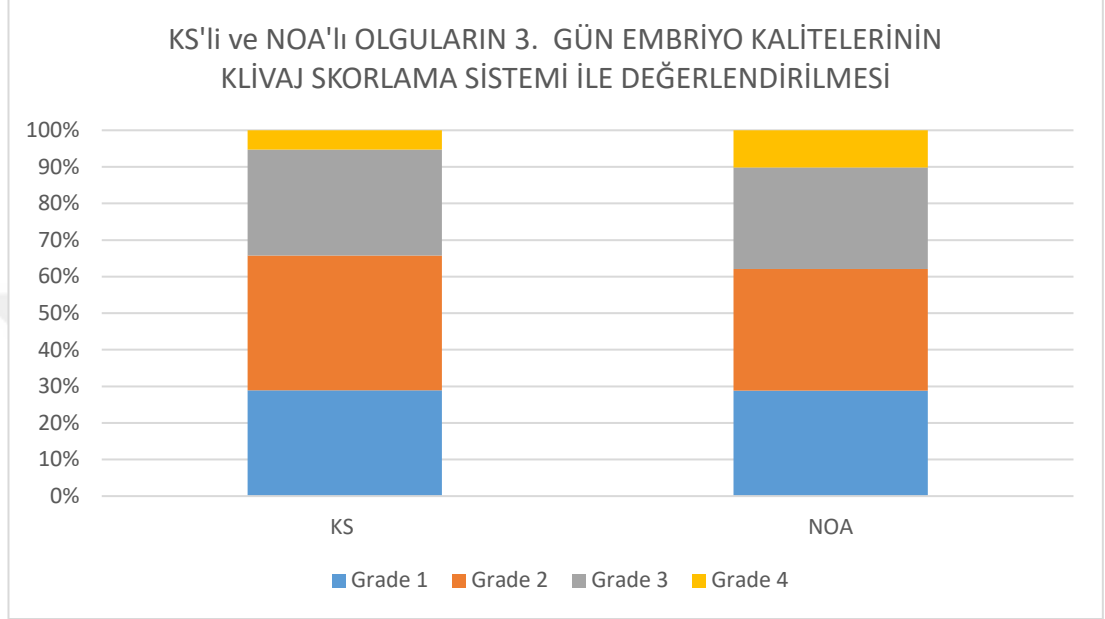
Tablo 11: KS ve NOA'lı olguların fertilizasyon ve klivaj oranlarının yaş gruplarına göre dağılımı

			N	Ortalama	S.Sapma	Yaş	
						r	p
KS	Fertilizasyon Oranı	18-25	3	0,679	0,278	0,241	0,292
		26-30	8	0,393	0,245		
		31-35	11	0,422	0,341		
		36 ve Üzeri	2	0,813	0,265		
		Total	24	0,477	0,314		
	Klivaj Oranı	18-25	3	0,878	0,107	0,180	0,401
		26-30	8	0,497	0,422		
		31-35	8	0,774	0,126		
		36 ve Üzeri	2	1,000	0,000		
		Total	21	0,705	0,319		
NOA	Fertilizasyon Oranı	18-25	2	0,417	0,589	0,141	0,187
		26-30	24	0,586	0,253		
		31-35	35	0,744	0,297		
		36 ve Üzeri	28	0,661	0,257		
		Total	89	0,668	0,284		
	Klivaj Oranı	18-25	1	0,900		-0,095	0,383
		26-30	23	0,921	0,136		
		31-35	35	0,878	0,220		
		36 ve Üzeri	27	0,864	0,200		
		Total	86	0,885	0,192		

KS'li 19 olgu ile NOA'lı 82 olguda 3. gün embriyo transfer işlemi yapılırken, 5. günde KS'li 2 olgu ile NOA'lı 9 olguda embriyo transfer işlemi gerçekleştirildi. ICSI sonrası 3. günde KS'li olgulardan elde edilen 38 embriyo ile NOA'lı olgulardan elde edilen 177 embriyo Klivaj Skorlama Sistemi ile değerlendirildi. KS'li olgulardan elde edilen embriyonların %28,9'u grade 1, %36,8'i grade 2, %28,9'u grade 3, %5,3'ü grade 4 iken NOA'lı olgularda bu oranlar sırasıyla %28,8, %33,3, %27,7, %10,2 olarak saptandı (Tablo 12, Şekil 10). KS'li ve NOA'lı olguların 3. günde embriyo kaliteleri arasında fark saptanmadı (p=0,816).

Tablo 12: KS'li ve NOA'lı olguların 3. günde embriyo kalitelerinin karşılaştırılması

	KS (n=38)	NOA(n=177)	p
Grade 1	11 (28,9)	51 (28,8)	0,816
Grade 2	14 (36,8)	59 (33,3)	
Grade 3	11 (28,9)	49 (27,7)	
Grade 4	2 (5,3)	18 (10,2)	



Şekil 10: KS'li ve NOA'lı olguların 3. gün embriyo kalitelerinin Klivaj Skorlama Sistemi ile değerlendirilmesi

Embriyo transferi sonrası olguların verileri Tablo 13'te gösterilmiştir. Mikro-TESE ile sperm elde edilen 27 KS'li olgunun birinin embriyo transferi sonrası verilerine ulaşamadı ve iki olguda santrifüj sonrası sperm bulunamaması nedeniyle ICSI yapılamadı. ICSI yapılan ve embriyo transferi sonrası verilerine ulaşılan 24 KS'li olgunun üçünde ve 91 NOA'lı olgunun 23'ünde klinik gebelik saptandı. KS'li ve NOA'lı olguların gebelik ve canlı doğum oranları arasında fark saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13: Embriyo transferi sonrası olguların verileri

	KS (n=24)	NOA (n=91)	p
Biyokimyasal Gebelik	0	8 (8,8)	0,352
Klinik Gebelik	3 (12,5)	26 (28,6)	0,446
Ektopik Gebelik	0	1 (1,1)	1,000
Abortus	0	2 (2,2)	1,000
Canlı Doğum	3 (12,5)	23 (25,3)	0,392

Cinsel İşlev, Yaşam Kalitesi, Psikolojik Durum

KS'li olguların eğitim düzeyi NOA grubununkinden daha düşük saptandı (Tablo 14) ($p<0,001$).

Tablo 14: KS'li ve NOA'lı olguların yaş ve eğitim düzeyi dağılımı

	KS(n=45)	NOA(n=125)	p
Yaş	35,8 ± 6,3	35,3 ± 5,5	0,682
Eğitim Düzeyi			
İlk-Ortaokul (%)	25 (55,6)	29 (23,2)	<0,001
Lise (%)	15 (33,3)	31 (24,8)	
Üniversite(%)	5 (11,1)	65 (52,0)	

KS'li olguların erektil fonksiyonları NOA'lı olgularınkinden daha düşüktü ($p:0,012$)(Tablo 15).

Tablo 15: KS'li ve NOA'lı olguların cinsel işlevleri

	KS (n=45)	NOA (n=125)	p
IIEF	58 (7-74)	63,5 (46-75)	0,001
IIEF – EF	24 (1-30)	26 (13-30)	0,012
ED YOK (%)	18 (40,0)	111 (88,8)	<0,001
ED VAR (%)	27 (60,0)	14(11,2)	
Hafif (%)	10 (22,2)	8(6,4)	
Hafif - Orta (%)	5(11,1)	3(2,4)	
Orta (%)	6(13,3)	3(2,4)	
Ciddi (%)	6(13,3)	0(0,0)	
Libido (11 ve 12. soru)	7,10	8,49	0,010

ED: Eretil Disfoksiyon IIEF: Uluslararası Eretil İşlev Formu, IIEF-EF: Eretil Fonksiyon

Yaşam Kalitesi

Olguların yaşam kalite ölçümlerinin sonuçları Tablo 16'da gösterilmiştir. KS'li olguların genel sağlık durumlarından NOA'lı gruba göre daha az hoşnut olduğu saptandı ($p=0,006$).

Tablo 16: KS'li ve NOA'lı olguların yaşam kaliteleri (WHOQOL- Bref)

WHOQOL- Bref 1. Soru	KS (n=45)	NOA (n=125)	p
Çok Kötü (%)	3 (6,7)	17 (13,6)	0,400
Biraz Kötü (%)	2 (4,4)	7 (5,6)	
Ne İyi Ne Kötü (%)	23 (51,1)	47 (37,6)	
Oldukça İyi(%)	14 (31,1)	43 (34,4)	
Çok İyi (%)	3 (6,7)	11 (8,8)	
WHOQOL – Bref 2. Soru			
Hiç Hoşnut Değil (%)	3 (6,7)	8 (6,4)	0,006
Çok Az Hoşnut (%)	9 (20,0)	8 (6,4)	
Ne Hoşnut Ne Değil (%)	17 (37,8)	17(13,6)	
Epeyce Hoşnut (%)	11 (24,4)	69 (55,2)	
Çok Hoşnut (%)	5 (11,1)	23 (18,4)	
WHOQOL – Bref Alt Başlıklar			
Fiziksel	28 (17-35)	26 (18-34)	0,237
Psikolojik	22 (9-30)	23 (14-29)	0,131
Sosyal	11 (3-15)	11 (7-15)	0,084
Çevre	27 (15-40)	27 (22-37)	0,894

WHOQOL: Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalite Skoru Kısa Formu

Psikolojik Durum

KS'li olguların anksiyete düzeyleri NOA'lı olgularınkinden daha yüksek saptandı (Tablo 14). Depresyon KS'li olguların %51,1'inde ve NOA'lı olguların %10,4'ünde bulundu (Tablo 17) ($p<0,001$).

Tablo 17: Olguların psikolojik durumu

BAÖ	KS (n=45)	NOA (n=125)	p
Minimal (%)	13 (28,9)	111 (88,8)	<0,001
Hafif (%)	12 (26,7)	8 (6,4)	
Orta (%)	9 (20,0)	3 (2,4)	
Şiddetli (%)	11 (24,4)	3 (2,4)	
BDÖ			
Depresyon Var (%)	23 (51,1)	13 (10,4)	<0,001
Depresyon Yok (%)	22 (48,9)	112 (89,6)	
BAÖ	15 (1-54)	8 (0-26)	0,001
BDÖ	19 (0-59)	10 (0-32)	

BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

5. TARTIŞMA

KS, erkek infertilitesine yol açan en sık görülen seks kromozom bozukluğudur (3). Olguların çoğunluğu erişkin dönemde cinsel sorunlar ve infertilite nedeniyle araştırılırken tanı almaktadır. Bu sorunlar nedeniyle araştırılanların dışında kalan üçte ikilik kısmının ise hiç tanı almadığı düşünülmektedir (12).

Çoğunluğu azospermik olan KS'li olgular yakın geçmişe kadar infertil kabul edilmekteydi. Fazla X kromozomu nedeniyle erken testis gelişiminde başlayan germ hücre kaybı ve puberte ile hızlanan fibrotik süreç erişkin dönemde olguları infertil hale getirmektedir. Günümüzde testislerde fokal spermatogenez odakları içeren seminifer tübüllerden TESE yöntemi ile sperm elde edilebilmektedir (26). Bir çalışmada 110 KS'li olguda TESE ile %20 oranında sperm elde edilmişken (144), başka bir çalışmada 54 KS'li olguda %69 oranında sperm elde edildiği rapor edilmiştir (145). EAU kılavuzu KS'li olgularda TESE ile sperm elde etme oranının yaklaşık % 50 olduğunu açıklamıştır (129). Çalışmamızda sperm elde etme oranı %38 bulunurken, genetik neden dışı etiyolojili NOA'lı olgularda %55,6 bulundu. Serimizde KS'li olgularda sperm elde etme oranlarının düşük olması hastaların tümünün non-mozaik olmasından kaynaklanabilir. Bir çalışmada mozaik ve non-mozaik olguların TESE'de sperm elde etme oranları sırasıyla %54,5, %16 bulunmuştur (146). KS'li olgularda sperm elde etme oranını olguların yaşı, testis volümü, hormonal durumu, cerrahi öncesi medikal tedavi ile cerrahi teknik, cerrah deneyimi ve dokudaki spermlerin tanımlanmasında laboratuvar deneyimi rol oynayabilir.

KS'li olgularda sperm elde etmede yaşın önemi tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar sperm elde etme başarısının yaşın artmasıyla azaldığını dolayısı ile TESE'nin erken dönemde yapılmasını önermektedir (26). Bir çalışmada 15-25 yaş aralığındaki KS'li olgularda TESE ile sperm elde etme oranı ileri yaşlı olgulara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (147). Başarılı sperm elde etmede kritik yaşların 32 veya 35 olduğunu gösteren iki çalışmada bu yaşların altında sperm elde etme başarısının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (148, 149). Buna karşın erken puberte dönemde sperm elde etme oranının daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (115). Bu karşıt görüşlere rağmen, çalışmaların çoğunda yaşın TESE ile sperm elde etme oranını etkilemediği gösterilmiştir (26, 107, 114, 146). Çalışmamızda da KS'li

olguların yaş gruplarında sperm elde etme oranları arasında fark yoktu. Buna karşın NOA'lı 26-35 yaş grubunda sperm elde etme oranları diğer yaş gruplarına göre daha yüksek bulundu. Bu seride ROC analizi ile saptanan kesme noktası 31,5 yaş altındaki KS'li ve bu yaşın üstündeki NOA'lı olgularda sperm bulma oranları daha yüksekti. Yaşın ilerlemesiyle normal testislerde spermatogonyal hücre sayısında azalma ve DNA hasarına maruziyet artmaktadır (150). Ayrıca KS'li testiste puberte ile başlayan fibrotik süreç yaş ilerledikçe testisin tamamını etkilemektedir (26). Dolayısı ile KS'li olgularda ileri yaşta sperm bulma olasılığı azalmaktadır.

Erişkin dönemde non-mozaik KS'li olguların ortalama testis volümleri $2,03 \pm 0,97$ (151) ile $6,9 \pm 4$ (152) ml aralığında ve genellikle <4 ml küçük olduğu gösterilmiştir (20). Çalışmamızda tamamı erişkin yaş grubunda olan olguların testis volümlerinin ortancası 4 ml (1-15ml) olarak saptandı. Normal bireylerde testis volümü ile spermatogenezin doğrudan ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (153). Bir çalışmada sperm elde edilen KS'li olguların testis volümlerinin sperm bulunamayanlardan daha büyük olduğu gösterilmiştir (154). Buna karşın testis volümü ile sperm elde etme oranı arasında bir ilişkinin olmadığını gösteren çok sayıda çalışma vardır (146, 149, 155, 156). Çalışmamızda sperm elde edilen KS'li olguların testis volümleri sperm bulunamayan olgularinkinden daha büyüktü. KS'li olgularda testis volümü arttıkça sperm bulma oranı da artmaktadır.

KS'li olguların serum FSH ve LH düzeyleri puberte dönemi ortalarından başlayarak yükselir (77). Olguların çoğunda serum testosteron düzeyleri normalin altındadır ve bu durum 25 yaşından sonra belirginleşmektedir (12, 19, 20). Bu seride ortalama serum testosteron düzeyi normalin altında, FSH ve LH düzeyleri de normalin üzerinde saptandı. Buna karşın KS'li olgularinkine göre NOA'lı olguların FSH ve LH düzeyleri daha düşük, testosteron düzeyleri daha yüksekti. KS'li olgularda TESE başarısında hormonal durumun etkisinin olmadığı gösterilmiştir (146, 148, 149, 155, 156). Bir çalışmada serum testosteronun $7,5$ nmol/l'in üzerinde ve LH düzeyinin $17,5$ U/l'nin altında olması, TESE'de sperm elde etme oranını artırdığı rapor edilmiştir (147). Başka bir çalışmada yüksek serum testosteron, düşük FSH ve LH seviyeleri sperm elde etme oranını artırdığı bildirilmiştir (157). Yüksek serum testosteron düzeyinin mikro-TESE ile sperm elde etme oranını artırdığını öne süren çalışmalar da

vardır (144, 158). Çalışmamızda serum FSH, LH ve TT düzeyleri ile sperm elde etme oranları arasında ilişki saptanmamıştır.

TESE öncesi serum testosteron düzeyinin 300 ng/dl üzerinde olmasının (dolayısı ile intratestiküler testosteron seviyesinin yükseltilmesinin) sperm bulma olasılığını artırdığı yönünde görüşler vardır. Bu nedenle aromataz inhibitörleri kullanılmıştır (159). Aromataz inhibitörleri periferik testosteronun östradiole dönüşümünü inhibe ederek serum testosteron düzeyini ve T/E oranını yükseltmektedir. Bazı araştırmacılar TESE öncesi aromataz inhibitörlerinin kullanılmasının sperm elde etme başarısını artırdığını öne sürerken (145, 160, 161) diğerleri artırmadığını bildirmişlerdir (117). Bizim serimizde de mikro-TESE öncesi en az üç ay süreyle verilen aromataz inhibitörü tedavisi sperm elde etme oranını değiştirmemiştir.

Sertoli hücreleri testosteron ve FSH etkisiyle spermatogenezi düzenlemektedir (162). Dolayısı ile intratestiküler testosteron, spermatogenezin başlaması ve devamı için en önemli faktörlerden birisidir (163). KS'li olgularda intratestiküler testosteron düzeylerinin normalden yüksek olduğu, periferik serum testosteron düşüklüğünün damar/testis yüzeyi oranında azalma ve testiste meydana gelen fibrozis nedeniyle üretilen testosteronun sistemik dolaşıma yetersiz salınımından kaynaklandığı öne sürülmüştür (33). Bu çalışmada da yükseltilmiş serum testosteron düzeyinin sperm bulma oranlarını artırmadığı görülmüştür.

Bir çalışmada KS'li olgularda sperm elde etmede cTESE ve mikro-TESE yöntemlerinin sonuçları benzer bulunmuştur (107). Başka bir çalışmada ise KS'li olgularda mikro-TESE'nin avantajlı olduğu rapor edilmiştir (41). cTESE'de daha fazla testis dokusunun çıkarılması ve ince kanama kontrolünün iyi yapılamaması nedeniyle testis işlevlerinde azalma ve buna bağlı hipogonadizm sık görülürken (164), mikro-TESE yönteminde doku kaybı, akut ve kronik komplikasyonlar daha düşük oranda görülmektedir (109, 165). Çalışmamızda tümüne mikro-TESE yapılan olguların postoperatif erken ve geç bulgularının araştırılmamış olması bir eksikliklerdir.

Üremeye yardımcı tedavilerde sperm ve oosit kalitesi fertilizasyon oranını etkilemektedir. Bir çalışmada KS'li olguların fertilizasyon oranı %52,7 saptanırken (166), başka bir çalışmada %48 olarak saptanmış, NOA'lı ve normal karyotipli olgulardan farklı olmadığı rapor edilmiştir (167). Çalışmamızda KS'li olguların fertilizasyon oranı (%50), NOA'lı olgularınkinden (%70) anlamlı olarak düşük

bulunmuştur. Bu duruma KS'li olguların düşük sperm kalitesi veya kadın faktörü neden olmuş olabilir.

Bu seride KS'li ve NOA'lı olgularda yaş ile fertilizasyon ve klivaj oranları arasında ilişki saptanmamıştır. Ayrıca fertilize olmuş oositin klivaj dönemine ilerleme oranı KS'li olgularda (%80), NOA'lı olgularınkine (%100) göre önemli oranda düşük bulundu. Bunun nedeni çalışmamızda grupların oosit kalitesinin (kadın faktörünün) farklı olmasından kaynaklanabilir. KS'li ve NOA'lı olguların 3. günde embriyo kaliteleri arasında fark bulunmamıştır. İngilizce literatürde KS'li olgulardan elde edilen spermle yapılan ICSI sonrası gelişen embriyoların kaliteleri ile ilgili sınırlı sayıda araştırma vardır (41, 168, 169). Friedler ve arkadaşları ile Okada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda KS'li olgularda taze ve dondurulmuş spermle yapılan ICSI sonrası fertilizasyon oranı, embriyoların klivaj oranları benzer bulunmuştur (170, 171). Serimizde de KS'li ve NOA'lı olguların taze sperm kullanılarak yapılan ICSI sonrası 3. gündeki tüm embriyoların kaliteleri benzer bulunmuştur.

KS'li olgularda embriyo transferi sonrası %16 ile %61 arasında canlı doğum oranı bildiren çalışmalar vardır (107, 167, 172, 173). Çalışmamızda KS'li olguların %12,5'inde ve NOA'lı olguların %23'ünde canlı doğum gerçekleşmiştir. Canlı doğum oranlarındaki düşüklüğün nedeni kadın faktörünün dışlanmaması olabilir.

KS'li olgularda hipogonadizme sekonder ED, libido azalması gibi cinsel sorunlar görülebilmektedir (174). Bir çalışmada KS'li olgularda yaş eşleştirilmiş kontrol grubuyla benzer oranda ED (%18,9) saptanırken, kontrol grubundan daha yüksek oranda (%54,7) düşük libido saptanmıştır (174). KS'li olgularda erektil işlevi normal saptayan bir çalışmada, yüksek oranda azalmış libido ve düşük oranda PE insidansı rapor edilmiştir (60). Bu çalışmada KS'li olguların erektil işlevleri ve libidoları NOA'lı olgularınkine göre daha düşük bulundu. KS'li olgularda ED ve düşük libidonun daha yüksek oranda görülmesi NOA'lı gruba göre daha düşük testosteron düzeyinden kaynaklanabilir.

KS'li olgularda sosyal beceri bozukluğunun yanı sıra, dil gelişimi, iletişim, uyum, adaptasyon ve dikkat eksikliği sorunlarının daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (54, 55). Ayrıca anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar daha sık görülmektedir (19, 175). Akademik performans ve mesleki statüleri ile ilgili

başarılarının, benzer sosyo-ekonomik statüdeki bireylerden daha düşük olduğunu gösteren raporlar vardır (57). Buna karşın KS'li bireylerin çoğunluğunun entelektüel yetenekleri, davranışları, dikkatleri, sosyal becerileri ve işlevselliklerinin ortalama aralıkta olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (38, 58). Çalışmamızda KS'li olguların eğitim düzeyi NOA'lı olgularinkinden daha düşük bulundu. KS'li olgularda NOA'lı olgulara göre yüksek oranda anksiyete ve depresyon saptandı. Bu durum da düşük testosteron düzeyinden kaynaklanabilir (176).

KS'li olguların yaşam kaliteleriyle ilgili literatürde çalışma sayısı azdır. Bir çalışmada KS'li olguların mental ve fiziksel yaşam kalitelerinin benzer yaş ve eğitim düzeyindeki kontrollere göre daha düşük olduğu saptanmıştır (177). Bu çalışmada ise KS'li olguların NOA'lılara göre sağlık durumlarından daha az hoşnut oldukları saptanırken, yaşam kaliteleri benzer bulunmuştur.

Orta Karadeniz Bölgesinde yaşayan KS'li olguları kapsayan bu retrospektif çalışmada bazı olguların endokrin ve fertilité verilerine ulaşılammış olması kısıtlardan birisidir. Ayrıca tedavilerine dış merkezde devam eden olguların verilerinin tamamına ulaşılammaması, olguların sayıca azlığı, fertilité araştırılırken kadın faktörünün ve laboratuvar şartlarının değerlendirilmemesi çalışmayı kısıtlayan diğer faktörleridir. KS'li ve NOA'lı olgularda psikolojik durum, cinsel işlev ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde az sayıda olgunun çalışmaya katılması topluluğun tamamını yansıtmada yetersiz kalabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

KS, toplumda sık görülmektedir ve erkek infertilitesinin önemli bir nedenidir. Klinik şüphe varlığında karyotip analizi ile tanısı konulabilmektedir. İnfertilite nedeniyle değerlendirilen NOA'lı olgularda KS ayırıcı tanıda öncelikle düşünülmelidir. KS'li olgular ÜYT ile çocuk sahibi olabilmektedir. Mikro-TESE yöntemi ile olguların %38'inde sperm elde edilebilmiştir. Bu çalışmaya göre sperm elde etmede kritik yaş 31,5'tur. KS'li olgularda testis volümü arttıkça sperm elde etme oranı artmaktadır. Hormonal durumun ve aromataz inhibitörü tedavisinin sperm elde etme oranına etkisi saptanmamıştır. KS'li olguların fertilizasyon ve klivaj oranları NOA'lı olgularınkinden düşüktür. Yaşla birlikte fertilizasyon ve klivaj oranları değişmemektedir. KS'li ve NOA'lı olguların embriyo kaliteleri benzerdir. KS'li olguların embriyo transferi sonrası canlı doğum oranı %12,5 bulunmuştur. KS'li olgularda libido azlığı ve ED sık görülmektedir. KS'li olgularda anksiyete ve depresyon oranı yüksektir. KS'li olgular diğer nedenli NOA'lı olgularinkine göre genel olarak sağlık durumlarından daha az hoşnut olmalarına rağmen, yaşam kaliteleri benzerdir. KS tanısı almış olgular yaşam boyu endokrinolojik izleme alınmalı ve gerekli durumda testosteron tedavisi verilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. H. El Bardisi | A. Majzoub | SASHAZDMA, 4. Sexual dysfunction in Klinefelter's syndrome patients. *Andrologia*. 2016;49(e12727).
2. Bearely P, Oates R. Recent advances in managing and understanding Klinefelter syndrome. *F1000Res*. 2019;8.
3. BEŞTEPE N, ÖZDEMİR D, ÇAKIR B. Klinefelter Sendromu ve Fertilite. *Türkiye Klinikleri*. 2018;3(1):1-11.
4. Alan W. Partin AJW, Louis R. Kavoussi, Craig A. Peters. *Campbell - Walsh Urology Eleventh Edition* 2016.
5. Prof. Dr. Kadri ANAFARTA PDNA, Prof. Dr. Yaşar BEDÜK, editor. *TEMEL ÜROLOJİ* 2011.
6. Tartaglia N, Cordeiro L, Howell S, Wilson R, Janusz J. The spectrum of the behavioral phenotype in boys and adolescents 47,XXY (Klinefelter syndrome). *Pediatr Endocrinol Rev*. 2010;8 Suppl 1:151-9.
7. Chang S, Skakkebaek A, Gravholt CH. Klinefelter Syndrome and medical treatment: hypogonadism and beyond. *Hormones (Athens)*. 2015;14(4):531-48.
8. HARRY F. KLINEFELTER J, M.D. EDWARD C. REIFENSTEIN, JR., M.D. FULLER ALBRIGHT, JR., M.D. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 1 November 1942;2(11):615-27.
9. Barr ML, Plunkett ER. Testicular dysgenesis affecting the seminiferous tubules principally, with chromatin-positive nuclei. *Lancet*. 1956;271(6948):853-6.
10. Bird RJ, Hurren BJ. Anatomical and clinical aspects of Klinefelter's syndrome. *Clin Anat*. 2016;29(5):606-19.
11. Paduch DA, Fine RG, Bolyakov A, Kiper J. New concepts in Klinefelter syndrome. *Curr Opin Urol*. 2008;18(6):621-7.
12. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004;364(9430):273-83.
13. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):622-6.
14. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Århus, Denmark. *Human Genetics*. 1991;87(1):81-3.
15. Chang S, Skakkebaek A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome and medical treatment: hypogonadism and beyond. *Hormones*. 2015;14(4):531-48.
16. Coffee B, Keith K, Albizua I, Malone T, Mowrey J, Sherman SL, et al. Incidence of fragile X syndrome by newborn screening for methylated FMR1 DNA. *Am J Hum Genet*. 2009;85(4):503-14.
17. Herlihy AS, Halliday JL, Cock ML, McLachlan RI. The prevalence and diagnosis rates of Klinefelter syndrome: an Australian comparison. *Med J Aust*. 2011;194(1):24-8.
18. Higurashi M, Iijima K, Ishikawa N, Hoshina H, Watanabe N. Incidence of major chromosome aberrations in 12,319 newborn infants in Tokyo. *Human Genetics*. 1979;46(2):163-72.
19. Kanakis GA, Nieschlag E. Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. *Metabolism*. 2018;86:135-44.

20. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med*. 1998;158(12):1309-14.
21. Jacobs PA, Hassold TJ, Whittington E, Butler G, Collyer S, Keston M, et al. Klinefelter's syndrome: an analysis of the origin of the additional sex chromosome using molecular probes. *Ann Hum Genet*. 1988;52(2):93-109.
22. Lowe X, Eskenazi B, Nelson DO, Kidd S, Alme A, Wyrobek AJ. Frequency of XY sperm increases with age in fathers of boys with Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet*. 2001;69(5):1046-54.
23. FabioLanfranco AK, Michael Zitzmann, Eberhard Nieschlag Klinefelter's syndrome. *THE LANCET*. 17–23 July 2004;364(9430):273-83.
24. Tuttelmann F, Gromoll J. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod*. 2010;16(6):386-95.
25. Giedd JN, Clasen LS, Wallace GL, Lenroot RK, Lerch JP, Wells EM, et al. XXY (Klinefelter syndrome): a pediatric quantitative brain magnetic resonance imaging case-control study. *Pediatrics*. 2007;119(1):e232-40.
26. Van Saen D, Vloeberghs V, Gies I, Mateizel I, Sermon K, De Schepper J, et al. When does germ cell loss and fibrosis occur in patients with Klinefelter syndrome? *Hum Reprod*. 2018;33(6):1009-22.
27. Mitchell RT, Cowan G, Morris KD, Anderson RA, Fraser HM, McKenzie KJ, et al. Germ cell differentiation in the marmoset (*Callithrix jacchus*) during fetal and neonatal life closely parallels that in the human. *Hum Reprod*. 2008;23(12):2755-65.
28. Kossack N, Terwort N, Wistuba J, Ehmcke J, Schlatt S, Scholer H, et al. A combined approach facilitates the reliable detection of human spermatogonia in vitro. *Hum Reprod*. 2013;28(11):3012-25.
29. Winge SB, Dalgaard MD, Jensen JM, Graem N, Schierup MH, Juul A, et al. Transcriptome profiling of fetal Klinefelter testis tissue reveals a possible involvement of long non-coding RNAs in gonocyte maturation. *Human Molecular Genetics*. 2017;27(3):430-9.
30. Winge SB, Dalgaard MD, Jensen JM, Graem N, Schierup MH, Juul A, et al. Transcriptome profiling of fetal Klinefelter testis tissue reveals a possible involvement of long non-coding RNAs in gonocyte maturation. *Hum Mol Genet*. 2018;27(3):430-9.
31. Winge SB, Dalgaard MD, Belling KG, Jensen JM, Nielsen JE, Aksglaede L, et al. Transcriptome analysis of the adult human Klinefelter testis and cellularity-matched controls reveals disturbed differentiation of Sertoli- and Leydig cells. *Cell Death Dis*. 2018;9(6):586.
32. Davis SM, Rogol AD, Ross JL. Testis Development and Fertility Potential in Boys with Klinefelter Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(4):843-65.
33. Tuttelmann F, Damm OS, Luetjens CM, Baldi M, Zitzmann M, Kliesch S, et al. Intratesticular testosterone is increased in men with Klinefelter syndrome and may not be released into the bloodstream owing to altered testicular vascularization- a preliminary report. *Andrology*. 2014;2(2):275-81.
34. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(2):123-34.

35. Chang S, Skakkebaek A, Trolle C, Bojesen A, Hertz JM, Cohen A, et al. Anthropometry in Klinefelter syndrome--multifactorial influences due to CAG length, testosterone treatment and possibly intrauterine hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):E508-17.
36. Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res.* 1994;22(15):3181-6.
37. Bojesen A, Hertz JM, Gravholt CH. Genotype and phenotype in Klinefelter syndrome - impact of androgen receptor polymorphism and skewed X inactivation. *Int J Androl.* 2011;34(6 Pt 2):e642-8.
38. Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E. X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):6208-17.
39. Ottesen AM, Aksglaede L, Garn I, Tartaglia N, Tassone F, Gravholt CH, et al. Increased number of sex chromosomes affects height in a nonlinear fashion: a study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet A.* 2010;152a(5):1206-12.
40. Ratcliffe SG, Read G, Pan H, Fear C, Lindenbaum R, Crossley J. Prenatal testosterone levels in XXY and XYY males. *Horm Res.* 1994;42(3):106-9.
41. Aksglaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *European journal of endocrinology.* 2013;168(4):R67-76.
42. Cabrol S, Ross JL, Fennoy I, Bouvattier C, Roger M, Lahlou N. Assessment of Leydig and Sertoli cell functions in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome: insulin-like peptide 3 levels are normal and positively correlated with LH levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):E746-53.
43. Ross JL, Samango-Sprouse C, Lahlou N, Kowal K, Elder FF, Zinn A. Early androgen deficiency in infants and young boys with 47,XXY Klinefelter syndrome. *Horm Res.* 2005;64(1):39-45.
44. Tartaglia N, Ayari N, Howell S, D'Epagnier C, Zeitler P. 48,XXYY, 48,XXXY and 49,XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011;100(6):851-60.
45. Tartaglia N, Davis S, Hench A, Nimishakavi S, Beauregard R, Reynolds A, et al. A new look at XXYY syndrome: medical and psychological features. *Am J Med Genet A.* 2008;146a(12):1509-22.
46. Gropman AL, Rogol A, Fennoy I, Sadeghin T, Sinn S, Jameson R, et al. Clinical variability and novel neurodevelopmental findings in 49, XXXXY syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010;152a(6):1523-30.
47. Linden MG, Bender BG, Robinson A. Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. *Pediatrics.* 1995;96(4 Pt 1):672-82.
48. Visootsak J, Aylstock M, Graham JM, Jr. Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila).* 2001;40(12):639-51.
49. Visootsak J, Graham JM, Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:42.
50. Wilson AC, King J, Bishop DVM. Autism and social anxiety in children with sex chromosome trisomies: an observational study. *Wellcome Open Res.* 2019;4:32.

51. Wikstrom AM, Raivio T, Hadziselimovic F, Wikstrom S, Tuuri T, Dunkel L. Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2263-70.
52. Ferlin A, Schipilliti M, Di Mambro A, Vinanzi C, Foresta C. Osteoporosis in Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2010;16(6):402-10.
53. Cocuzza M, Alvarenga C, Pagani R. The epidemiology and etiology of azoospermia. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):15-26.
54. Boada R, Janusz J, Hutaff-Lee C, Tartaglia N. The cognitive phenotype in Klinefelter syndrome: a review of the literature including genetic and hormonal factors. *Dev Disabil Res Rev.* 2009;15(4):284-94.
55. Geschwind DH, Boone KB, Miller BL, Swerdloff RS. Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2000;6(2):107-16.
56. Maillefer A, Sabe M, Coste C, Bartolomei J, Jaafar J, Sentissi O. Sexual Identity Disorder and Psychosis in Klinefelter Syndrome: A Synthesis of Literature and a Case Report. *J Nerv Ment Dis.* 2019;207(2):121-5.
57. Simm PJ, Zacharin MR. The psychosocial impact of Klinefelter syndrome--a 10 year review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(4):499-505.
58. Ross JL, Roeltgen DP, Stefanatos G, Benecke R, Zeger MP, Kushner H, et al. Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008;146a(6):708-19.
59. Nielsen J, Pelsen B. Follow-up 20 years later of 34 Klinefelter males with karyotype 47,XXY and 16 hypogonadal males with karyotype 46,XY. *Hum Genet.* 1987;77(2):188-92.
60. El Bardisi H, Majzoub A, Al Said S, Alnawasra H, Dabbous Z, Arafa M. Sexual dysfunction in Klinefelter's syndrome patients. *Andrologia.* 2017;49(6).
61. Volkl TM, Langer T, Aigner T, Greess H, Beck JD, Rauch AM, et al. Klinefelter syndrome and mediastinal germ cell tumors. *Am J Med Genet A.* 2006;140(5):471-81.
62. Nichols CR, Heerema NA, Palmer C, Loehrer PJ, Sr., Williams SD, Einhorn LH. Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. *J Clin Oncol.* 1987;5(8):1290-4.
63. Medras M, Filus A, Jozkow P, Winowski J, Sicinska-Werner T. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;96(3):263-5.
64. Swerdloff AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(16):1204-10.
65. Hasle H, Mellempgaard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer.* 1995;71(2):416-20.
66. Price WH, Clayton JF, Wilson J, Collyer S, De Mey R. Causes of death in X chromatin positive males (Klinefelter's syndrome). *J Epidemiol Community Health.* 1985;39(4):330-6.
67. Fricke GR, Mattern HJ, Schweikert HU, Schwanitz G. Klinefelter's syndrome and mitral valve prolapse. an echocardiographic study in twenty-two patients. *Biomed Pharmacother.* 1984;38(2):88-97.
68. Fricke GR, Mattern HJ, Schweikert HU. Mitral valve prolapse in Klinefelter syndrome. *Lancet.* 1981;2(8260-61):1414.

69. Pasquali D, Arcopinto M, Renzullo A, Rotondi M, Accardo G, Salzano A, et al. Cardiovascular abnormalities in Klinefelter syndrome. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):754-9.
70. Bojesen A, Gravholt CH. Morbidity and mortality in Klinefelter syndrome (47,XXY). *Acta Paediatr.* 2011;100(6):807-13.
71. Nagihan BEŞTEPEa DÖ, Bekir ÇAKIRb, aEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği AAEvAH, bEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD AYBÜTF, Ankara. Klinefelter Sendromu ve Fertilite. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine.* 2018;3(1):1-11.
72. Wikstrom AM, Dunkel L. Testicular function in Klinefelter syndrome. *Horm Res.* 2008;69(6):317-26.
73. Ratcliffe SG. The sexual development of boys with the chromosome constitution 47,XXY (Klinefelter's syndrome). *Clin Endocrinol Metab.* 1982;11(3):703-16.
74. Sorensen K, Nielsen J, Wohlert M, Bennett P, Johnsen SG. Serum testosterone of boys with karyotype 47,XXY (Klinefelter's syndrome) at birth. *Lancet.* 1981;2(8255):1112-3.
75. NAJIBA LAHLOU IF, JEAN-CLAUDE CAREL, AND MARC ROGER. Inhibin B and Anti-Müllerian Hormone, But Not Testosterone Levels, Are Normal in Infants with Nonmosaic Klinefelter Syndrome *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004;89(4):1864-8.
76. Aksglaede L, Petersen JH, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A. High normal testosterone levels in infants with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *European journal of endocrinology.* 2007;157(3):345-50.
77. Wikstrom AM, Dunkel L, Wickman S, Norjavaara E, Ankarberg-Lindgren C, Raivio T. Are adolescent boys with Klinefelter syndrome androgen deficient? A longitudinal study of Finnish 47,XXY boys. *Pediatr Res.* 2006;59(6):854-9.
78. Salbenblatt JA, Bender BG, Puck MH, Robinson A, Faiman C, Winter JS. Pituitary-gonadal function in Klinefelter syndrome before and during puberty. *Pediatr Res.* 1985;19(1):82-6.
79. Ratcliffe S. Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child.* 1999;80(2):192-5.
80. Topper E, Dickerman Z, Prager-Lewin R, Kaufman H, Maimon Z, Laron Z. Puberty in 24 patients with Klinefelter syndrome. *Eur J Pediatr.* 1982;139(1):8-12.
81. Wikstrom AM, Bay K, Hero M, Andersson AM, Dunkel L. Serum insulin-like factor 3 levels during puberty in healthy boys and boys with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4705-8.
82. Foresta C, Bettella A, Vinanzi C, Dabrylli P, Meriggiola MC, Garolla A, et al. A novel circulating hormone of testis origin in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):5952-8.
83. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S, et al. Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(2):571-6.
84. Rey R, Lordereau-Richard I, Carel JC, Barbet P, Cate RL, Roger M, et al. Anti-müllerian hormone and testosterone serum levels are inversely during normal and precocious pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(5):1220-6.

85. Al-Attar L, Noël K, Dutertre M, Belville C, Forest MG, Burgoyne PS, et al. Hormonal and cellular regulation of Sertoli cell anti-Müllerian hormone production in the postnatal mouse. *J Clin Invest.* 1997;100(6):1335-43.
86. Christiansen P, Andersson AM, Skakkebaek NE. Longitudinal studies of inhibin B levels in boys and young adults with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):888-91.
87. Foresta C, Bettella A, Vinanzi C, Dabrilli P, Meriggiola MC, Garolla A, et al. A Novel Circulating Hormone of Testis Origin in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004;89(12):5952-8.
88. Aksglaede L, Skakkebaek NE, Almstrup K, Juul A. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. *Acta Paediatr.* 2011;100(6):793-806.
89. Grabski J, Pusch H, Schirren C, Passarge E, Held K, Bartsch W, et al. [Clinical, endocrinological, histological and chromosomal investigations on Klinefelter's syndrome]. *Andrologia.* 1979;11(3):182-96.
90. Kamischke A, Baumgardt A, Horst J, Nieschlag E. Clinical and diagnostic features of patients with suspected Klinefelter syndrome. *J Androl.* 2003;24(1):41-8.
91. Kliegman R, Stanton B, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, Nelson WE. *Nelson textbook of pediatrics.* 2016.
92. Nicolini U, Lalatta F, Natacci F, Curcio C, Bui TH. The introduction of QF-PCR in prenatal diagnosis of fetal aneuploidies: time for reconsideration. *Human reproduction update.* 2004;10(6):541-8.
93. Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol.* 2007;4(4):192-204.
94. Gravholt CH, Jensen AS, Host C, Bojesen A. Body composition, metabolic syndrome and type 2 diabetes in Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011;100(6):871-7.
95. Radicioni AF, Ferlin A, Balercia G, Pasquali D, Vignozzi L, Maggi M, et al. Consensus statement on diagnosis and clinical management of Klinefelter syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(11):839-50.
96. Høst C, Skakkebæk A, Groth KA, Bojesen A. The role of hypogonadism in Klinefelter syndrome. *Asian J Androl.* 2014;16(2):185-91.
97. Samango-Sprouse C, Stapleton EJ, Lawson P, Mitchell F, Sadeghin T, Powell S, et al. Positive effects of early androgen therapy on the behavioral phenotype of boys with 47,XXY. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015;169(2):150-7.
98. Simpson JL, de la Cruz F, Swerdloff RS, Samango-Sprouse C, Skakkebaek NE, Graham JM, Jr., et al. Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions. *Genet Med.* 2003;5(6):460-8.
99. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2536-59.
100. Tufik SB, Berro LF, Andersen ML, Tufik S. Re: Safety and efficacy of testosterone replacement therapy in adolescents with Klinefelter syndrome: A. Mehta, T. Clearman and D. A. Paduch. *J Urol* 2014; 191: 1527-1531. *J Urol.* 2014;192(4):1300-1; discussion 1.
101. Mehta A, Bolyakov A, Roosma J, Schlegel PN, Paduch DA. Successful testicular sperm retrieval in adolescents with Klinefelter syndrome treated with at

- least 1 year of topical testosterone and aromatase inhibitor. *Fertil Steril*. 2013;100(4):970-4.
102. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol*. 2002;167(2 Pt 1):624-9.
103. Sabir A, Zagga A, Sahabi S, Agwu P. *Klinefelter's syndrome*: Report of a case from Sokoto, Northern Nigeria and review of literature. *Sahel Medical Journal*. 2013;16(1):32-4.
104. Terzoli G, Lalatta F, Lobbiani A, Simoni G, Colucci G. Fertility in a 47,XXY patient: assessment of biological paternity by deoxyribonucleic acid fingerprinting. *Fertil Steril*. 1992;58(4):821-2.
105. Wosnitzer MS, Paduch DA. Endocrinological issues and hormonal manipulation in children and men with Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013;163c(1):16-26.
106. Tournaye H, Staessen C, Liebaers I, Van Assche E, Devroey P, Bonduelle M, et al. Testicular sperm recovery in nine 47,XXY Klinefelter patients. *Hum Reprod*. 1996;11(8):1644-9.
107. Corona G, Pizzocaro A, Lanfranco F, Garolla A, Pelliccione F, Vignozzi L, et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2017;23(3):265-75.
108. Palermo GD, Schlegel PN, Sills ES, Veeck LL, Zaninovic N, Menendez S, et al. Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(9):588-90.
109. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod*. 1999;14(1):131-5.
110. Flannigan R, Bach PV, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction. *Transl Androl Urol*. 2017;6(4):745-52.
111. Deruyver Y, Vanderschueren D, Van der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology*. 2014;2(1):20-4.
112. Rives N, Milazzo JP, Perdrix A, Castanet M, Joly-Hélas G, Sibert L, et al. The feasibility of fertility preservation in adolescents with Klinefelter syndrome. *Human Reproduction*. 2013;28(6):1468-79.
113. Gies I, De Schepper J, Goossens E, Van Saen D, Pennings G, Tournaye H. Spermatogonial stem cell preservation in boys with Klinefelter syndrome: to bank or not to bank, that's the question. *Fertility and Sterility*. 2012;98(2):284-9.
114. Oates R. Adolescent Klinefelter syndrome: is there an advantage to testis tissue harvesting or not? *F1000Res*. 2016;5.
115. Franik S, Hoeijmakers Y, D'Hauwers K, Braat DD, Nelen WL, Smeets D, et al. Klinefelter syndrome and fertility: sperm preservation should not be offered to children with Klinefelter syndrome. *Hum Reprod*. 2016;31(9):1952-9.
116. Rives N, Rives A, Rondanino C, Castanet M, Cuny A, Sibert L. Fertility Preservation in Klinefelter Syndrome Patients during the Transition Period. *Endocr Dev*. 2018;33:149-57.
117. Reifsnyder JE, Ramasamy R, Hussein J, Schlegel PN. Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol*. 2012;188(2):532-6.

118. Yamamoto Y, Sofikitis N, Mio Y, Loutradis D, Kaponis A, Miyagawa I. Morphometric and cytogenetic characteristics of testicular germ cells and Sertoli cell secretory function in men with non-mosaic Klinefelter's syndrome*. *Human Reproduction*. 2002;17(4):886-96.
119. Ferlin A, Garolla A, Foresta C. Chromosome abnormalities in sperm of individuals with constitutional sex chromosomal abnormalities. *Cytogenet Genome Res*. 2005;111(3-4):310-6.
120. Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, Michiels A, Van Landuyt L, Devroey P, et al. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. *Human reproduction update*. 2003;9(4):319-30.
121. Yamamoto Y, Sofikitis N, Mio Y, Loutradis D, Kaponis A, Miyagawa I. Morphometric and cytogenetic characteristics of testicular germ cells and Sertoli cell secretory function in men with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod*. 2002;17(4):886-96.
122. Sciurano RB, Luna Hisano CV, Rahn MI, Brugo Olmedo S, Rey Valzacchi G, Coco R, et al. Focal spermatogenesis originates in euploid germ cells in classical Klinefelter patients. *Hum Reprod*. 2009;24(9):2353-60.
123. Mroz K, Hassold TJ, Hunt PA. Meiotic aneuploidy in the XXY mouse: evidence that a compromised testicular environment increases the incidence of meiotic errors. *Hum Reprod*. 1999;14(5):1151-6.
124. Westlander G, Ekerhovd E, Granberg S, Hanson L, Hanson C, Bergh C. Testicular ultrasonography and extended chromosome analysis in men with nonmosaic Klinefelter syndrome: a prospective study of possible predictive factors for successful sperm recovery. *Fertil Steril*. 2001;75(6):1102-5.
125. Wikstrom AM, Dunkel L. Klinefelter syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(2):239-50.
126. Davis S, Howell S, Wilson R, Tanda T, Ross J, Zeitler P, et al. Advances in the Interdisciplinary Care of Children with Klinefelter Syndrome. *Adv Pediatr*. 2016;63(1):15-46.
127. Wattendorf DJ, Muenke M. Klinefelter syndrome. *Am Fam Physician*. 2005;72(11):2259-62.
128. Groth KA, Skakkebaek A, Host C, Gravholt CH, Bojesen A. Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):20-30.
129. A. Jungwirth (Chair) TDV-c, Z. Kopa, C. Krausz SM, H. Tournaye. EAU-Guidelines on Male Infertility 2018 [Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Male-Infertility-2018-large-text.pdf>].
130. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics*‡. *Human reproduction update*. 2009;16(3):231-45.
131. Report on optimal evaluation of the infertile male. *Fertil Steril*. 2006;86(5 Suppl 1):S202-9.
132. Jarvi K, Lo K, Fischer A, Grantmyre J, Zini A, Chow V, et al. CUA Guideline: The workup of azoospermic males. *Can Urol Assoc J*. 2010;4(3):163-7.
133. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tuttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology*. 2014;2(1):5-19.
134. Holtzman NA, Merz JF. Introduction. *Genes and patents. Community Genet*. 2005;8(4):201-2.

135. Chi HJ, Koo JJ, Song SJ, Lee JY, Chang SS. Successful fertilization and pregnancy after intracytoplasmic sperm injection and oocyte activation with calcium ionophore in a normozoospermic patient with extremely low fertilization rates in intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril*. 2004;82(2):475-7.
136. LL. V. Preembryo grading and degree of cytoplasmic fragmentation. In: *An Atlas of Human Gametes and Conceptuses: An Illustrated Reference for Assisted Reproductive Technology*. 1st ed. New York, USA: Parthenon Publishing; 1999. 46-51 p.
137. Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1999;11(3):307-11.
138. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49(6):822-30.
139. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med*. 1998;28(3):551-8.
140. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893-7.
141. Aydoğan1 Ü, Mutlu1 S, Akbulut2 H, Taş3 G, Aydoğdu4 A, Sağlam1 K. Hipertansiyon Hastalarındaki Komorbid Hastalıklar ve Anksiyete Düzeyi Arasındaki İlişki. *Konuralp Tıp Dergisi* 2012;4(2):1-5.
142. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
143. Oven Ustaalioglu B, Acar E, Caliskan M. The predictive factors for perceived social support among cancer patients and caregiver burden of their family caregivers in Turkish population. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2018;22(1):63-9.
144. Ozer C, Caglar Aytac P, Goren MR, Toksoz S, Gul U, Turunc T. Sperm retrieval by microdissection testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection outcomes in nonobstructive azoospermic patients with Klinefelter syndrome. *Andrologia*. 2018.
145. Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6263-7.
146. Seo JT, Park YS, Lee JS. Successful testicular sperm extraction in Korean Klinefelter syndrome. *Urology*. 2004;64(6):1208-11.
147. Rohayem J, Fricke R, Czeloth K, Mallidis C, Wistuba J, Krallmann C, et al. Age and markers of Leydig cell function, but not of Sertoli cell function predict the success of sperm retrieval in adolescents and adults with Klinefelter's syndrome. *Andrology*. 2015;3(5):868-75.
148. Okada H, Goda K, Yamamoto Y, Sofikitis N, Miyagawa I, Mio Y, et al. Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril*. 2005;84(6):1662-4.
149. Ferhi K, Avakian R, Griveau J, Guille F. Age as only predictive factor for successful sperm recovery in patients with Klinefelter's syndrome. *Andrologia*. 2009;41:84-7.
150. Paul C, Nagano M, Robaire B. Aging Results in Molecular Changes in an Enriched Population of Undifferentiated Rat Spermatogonia1. *Biology of Reproduction*. 2013;89(6).

151. Rocher L, Moya L, Correas JM, Mutuon P, Ferlicot S, Young J, et al. Testis ultrasound in Klinefelter syndrome infertile men: making the diagnosis and avoiding inappropriate management. *Abdominal Radiology*. 2016;41(8):1596-603.
152. Samplaski MK, Lo KC, Grober ED, Millar A, Dimitromanolakis A, Jarvi KA. Phenotypic differences in mosaic Klinefelter patients as compared with non-mosaic Klinefelter patients. *Fertil Steril*. 2014;101(4):950-5.
153. Arai T, Kitahara S, Horiuchi S, Sumi S, Yoshida K. Relationship of testicular volume to semen profiles and serum hormone concentrations in infertile Japanese males. *Int J Fertil Womens Med*. 1998;43(1):40-7.
154. Madgar I, Dor J, Weissenberg R, Raviv G, Menashe Y, Levron J. Prognostic value of the clinical and laboratory evaluation in patients with nonmosaic Klinefelter syndrome who are receiving assisted reproductive therapy. *Fertility and Sterility*. 2002;77:1167-9.
155. Vernaev V, Staessen C, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. Can biological or clinical parameters predict testicular sperm recovery in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients? *Human Reproduction*. 2004;19:1135-9.
156. Westlander G, Ekerhovd E, Granberg S, Hanson L, Hanson C, Bergh C. Testicular ultrasonography and extended chromosome analysis in men with nonmosaic Klinefelter syndrome: a prospective study of possible predictive factors for successful sperm recovery. *Fertility and Sterility*. 2001;75:1102-5.
157. Cissen M, Meijerink AM, D'Hauwers KW, Meissner A, van der Weide N, Mochtar MH, et al. Prediction model for obtaining spermatozoa with testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*. 2016;31(9):1934-41.
158. Sabbaghian M, Modarresi T, Hosseinifar H, Hosseini J, Farrahi F, Dadkhah F, et al. Comparison of sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection outcome in patients with and without Klinefelter syndrome. *Urology*. 2014;83(1):107-10.
159. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful Fertility Treatment for Klinefelter's Syndrome. *The Journal of Urology*. 2009;182(3):1108-13.
160. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol*. 2009;182(3):1108-13.
161. Majzoub A, Arafa M, Al Said S, Agarwal A, Seif A, Al Naimi A, et al. Outcome of testicular sperm extraction in nonmosaic Klinefelter syndrome patients: what is the best approach? *Andrologia*. 2016;48(2):171-6.
162. Huhtaniemi I. A short evolutionary history of FSH-stimulated spermatogenesis. *Hormones (Athens)*. 2015;14(4):468-78.
163. McLachlan RI, O'Donnell L, Meachem SJ, Stanton PG, de Kretser DM, Pratis K, et al. Identification of specific sites of hormonal regulation in spermatogenesis in rats, monkeys, and man. *Recent Prog Horm Res*. 2002;57:149-79.
164. Manning M, Junemann KP, Alken P. Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. *Lancet*. 1998;352(9121):37.
165. Amer M, Ateyah A, Hany R, Zohdy W. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. *Hum Reprod*. 2000;15(3):653-6.

166. Vicdan K, Akarsu C, Sözen E, Buluç B, Vicdan A, Yılmaz Y, et al. Outcome of intracytoplasmic sperm injection using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in 83 azoospermic men with Klinefelter syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2016;42(11):1558-66.
167. Yarali H, Polat M, Bozdogan G, Gunel M, Alpas I, Esinler I, et al. TESE–ICSI in patients with non-mosaic Klinefelter syndrome: a comparative study. *Reproductive BioMedicine Online*. 2009;18(6):756-60.
168. http://apps.webofknowledge.com/Search.do?product=WOS&SID=C3JAhg0HEovs6yZS8Kv&search_mode=GeneralSearch&prID=5663cc8e-3612-44c6-832b-d0949ef813ce. [
169. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=klinefelter+syndrome%2C+embryo%2C+cleavage>. [
170. Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Bern O, Ron-El R. Outcome of ICSI using fresh and cryopreserved–thawed testicular spermatozoa in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Human Reproduction*. 2001;16(12):2616-20.
171. Okada H, Goda K, Muto S, Maruyama O, Koshida M, Horie S. Four pregnancies in nonmosaic Klinefelter's syndrome using cryopreserved-thawed testicular spermatozoa. *Fertility and sterility*. 2005;84(5):1508.
172. Bakircioglu ME, Ulug U, Erden HF, Tosun S, Bayram A, Ciray N, et al. Klinefelter syndrome: does it confer a bad prognosis in treatment of nonobstructive azoospermia? *Fertility and Sterility*. 2011;95(5):1696-9.
173. Greco E, Scarselli F, Minasi MG, Casciani V, Zavaglia D, Dente D, et al. Birth of 16 healthy children after ICSI in cases of nonmosaic Klinefelter syndrome. *Human Reproduction*. 2013;28(5):1155-60.
174. El Bardisi H, Majzoub A, Al Said S, Alnawasra H, Dabbous Z, Arafa M. Sexual dysfunction in Klinefelter's syndrome patients. *Andrologia*. 2017;49(6):e12670.
175. Skakkebaek A, Moore PJ, Pedersen AD, Bojesen A, Kristensen MK, Fedder J, et al. Anxiety and depression in Klinefelter syndrome: The impact of personality and social engagement. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206932.
176. McHenry J, Carrier N, Hull E, Kabbaj M. Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2014;35(1):42-57.
177. Skakkebaek A, Moore PJ, Chang S, Fedder J, Gravholt CH. Quality of life in men with Klinefelter syndrome: the impact of genotype, health, socioeconomics, and sexual function. *Genet Med*. 2018;20(2):214-22.

EKLER



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/33

18.01.2019

Sayın Prof. Dr. Ramazan AŞCI

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Klinefelter Sendromlu Olguların Endokrin, Cinsel Ve Üreme İşlevleri İle Yaşam Kalitelerinin Araştırılması** başlıklı OMÜ KAEEK 2019/33 Karar nolu Dosya taraması+ Anket çalışması+ Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 17.01.2019 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof. Dr. Ramis ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

T

By: F K

As of: Oct 28, 2019 8:22:44 PM
11,869 words - 69 matches - 40 sources

Similarity Index

7%

Mode: Similarity Report

sources:

- 1 165 words / 1% - Internet from 04-Sep-2018 12:00AM
bekircakir.com
- 2 125 words / 1% - Internet from 07-Jan-2016 12:00AM
cms.galenos.com.tr
- 3 56 words / <1% match - Internet from 24-Aug-2018 12:00AM
sbe.bezmialem.edu.tr
- 4 40 words / <1% match - Internet from 03-Feb-2019 12:00AM
issuu.com
- 5 40 words / <1% match - Internet from 20-Jan-2018 12:00AM
www.uroturk.org.tr
- 6 37 words / <1% match - Internet from 18-Jul-2019 12:00AM
onlinelibrary.wiley.com
- 7 33 words / <1% match - Internet from 28-Sep-2018 12:00AM
studylibtr.com
- 8 31 words / <1% match - Internet from 19-Jun-2019 12:00AM
www.fatihkemalkocamanoglu.org
- 9 30 words / <1% match - Internet from 01-Jul-2019 12:00AM
www.openaccess.hacettepe.edu.tr
- 10 24 words / <1% match - Internet from 07-Aug-2013 12:00AM
www.researchgate.net
- 11 23 words / <1% match - Crossref
Selahittin Cayan, Ramazan Asci, Ozan Efesoy, Fatih Kocamanoglu, Erdem Akbay, Onder Yaman. "PD44

[Handwritten signature]

Dr. Fatih KOCAMAN OSMUNIE UNIVRSITIS DIK. NO: 65850

-11 COMPARISON OF PATIENT'S SATISFACTION AND LONG TERM RESULTS OF TWOPLICATION TECHNIQUES: LESSONS LEARNED FROM 387 PATIENTS WITH PENILE CURVATURE", The Journal of Urology 2018

- 12 21 words / <1% match - Internet from 04-Feb-2019 12:00AM
www.ucd18.org
- 13 20 words / <1% match - Publications
ATALAY, SİMİR NİLGÜN, SELÇUK, TAFLAN, S. et al. ERCİDOĞAN, Özlem, AKKAYA, Nuray, SANSAN, Ayşe, YAREN, Arzu and ŞAHİN, Füsun. "Memecenahisi ve aksiller diseksiyon uygulanan meme kanserli hastalarda üst ekstremite problemlerinin sıklığı ve yaşam kalitesine etkisi", TÜBİTAK, 2011.
- 14 19 words / <1% match - Internet from 30-Apr-2016 12:00AM
dergipark.ulakbim.gov.tr
- 15 17 words / <1% match - Internet from 25-Sep-2019 12:00AM
www.tandfonline.com
- 16 15 words / <1% match - Internet from 08-Jul-2019 12:00AM
ecihoruzim.com
- 17 14 words / <1% match - Internet from 10-Jul-2019 12:00AM dergipark.org.tr
- 18 14 words / <1% match - Publications
ATILGAN, Doğan, YASAR, Adem, ERDEMİR, Fikret, PARLAKTAŞ, Bekir Süha, ULUOCAK, Nihat and FIRAT, Fatih. "Benign prostatic hiperplazi tedavisinde kullanılan dört farklı blokör ajan etkinliklerinin karşılaştırılması", Derman Tıbbi Yayıncılık, 2011.
- 19 12 words / <1% match - Internet from 26-Jul-2019 12:00AM
oidb.ktu.edu.tr
- 20 12 words / <1% match - Internet from 17-Feb-2019 12:00AM
www.forum-substitutionspraxis.de
- 21 11 words / <1% match - Internet from 27-Jul-2016 12:00AM
www.egekbb.org
- 22 11 words / <1% match - Internet from 02-Mar-2018 12:00AM
iris.unibs.it
- 23 10 words / <1% match - Internet from 05-May-2019 12:00AM
toad.halileksi.net

https://app.ithenticate.com/en_us/report/51142114/similarity





- 24 10 words / < 1% match - Internet from 01-May-2019 12:00AM
www.androlojibulten.org
- 25 10 words / < 1% match - Crossref
[Selahittin Çayan, Ramazan Aşçı, Ozan Efe soy, Fatih Kocamanoğlu, Erdem Akbay, Önder Yaman. "Comparison of Patient's Satisfaction and Long-term Results of 2 Penile Plication Techniques: Lessons Learned From 387 Patients With Penile Curvature", Urology 2019](#)
- 26 10 words / < 1% match - Publications
[TOLA, Muhammed, YURDAKUL, Mehmet, ÖZBÜLBÜL, Nilgün, Jaksalan, ÖZDEMİR, Ensar, ACU, Berat, ÖKTEN, Sarper and ÖLÇER, Tülay. "Asemptomatik 3-60-99 karotis arter stenozitansında renkli Doppler ultrasonografi", TÜBİTAK 2003.](#)
- 27 9 words / < 1% match - Internet from 23-Nov-2016 12:00AM
openaccess.inonu.edu.tr
- 28 9 words / < 1% match - Internet from 13-Oct-2019 12:00AM
zenodo.org
- 29 9 words / < 1% match - Internet from 06-May-2019 12:00AM
hufbat.com
- 30 9 words / < 1% match - Internet from 09-May-2019 12:00AM
hal.archives-ouvertes.fr
- 31 9 words / < 1% match - Internet from 27-Mar-2019 12:00AM
issuu.com
- 32 9 words / < 1% match - Publications
[ÇELİKSOY Mehmet Halil, SÖĞÜT Ayhan, TOPAL Erdem, CATAL Ferhat, KÜRSATSAHİN, Mustafa, SAHİN, Gülay, SANC AK, Recep, KÖKEN, Özlem and DİKİCİ, Mustafa Fevzi. "Aile hekimlerinin ilacallerjilerine yaklaşımı", Bilim sel Tıp, 2014.](#)
- 33 8 words / < 1% match - Internet from 14-Aug-2018 12:00AM
www.eventscribe.com
- 34 8 words / < 1% match - Internet from 04-Jun-2019 12:00AM
dspace.baskent.edu.tr
- 35 8 words / < 1% match - Internet from 16-Jun-2013 12:00AM
w3.sdu.edu.tr

https://app.lthenticate.com/en_us/report/51142114/similarity



Dr. Ferhat Kürsatsahin
Diyadinin Halkı İçin
Tıp Fakültesi
Page 3 of 36

- 24 10 words / < 1% match - Internet from 01-May-2019 12:00AM
www.androlojibulten.org
- 25 10 words / < 1% match - Crossref
[Selahittin Cayan, Ramazan Aşcı, Ozan Efe soy, Fatih Kocamanoğlu, Erdem Akbay, Önder Yaman. "Comparison of Patient's Satisfaction and Long-term Results of 2 Penile Plication Techniques: Lessons Learned From 387 Patients With Penile Curvature", Urology 2019](#)
- 26 10 words / < 1% match - Publications
[TOLA, Muharrem, YURDAKUL, Mehmet, ÖZBÜLBÜL, Nilgün, Jıksısalan, ÖZDEMİR, Ensar, ACU, Berat, ÖKTEN, Sarper and ÖLÇER, Tülay. "Asemptomatik 3-60-99 katı arter sistenozitatisinde renkli Doppler ultra sonografi", TÜBİTAK 2003.](#)
- 27 9 words / < 1% match - Internet from 23-Nov-2016 12:00AM
openaccess.inonu.edu.tr
- 28 9 words / < 1% match - Internet from 13-Oct-2019 12:00AM
zenodo.org
- 29 9 words / < 1% match - Internet from 06-May-2019 12:00AM
hufba.gov.tr
- 30 9 words / < 1% match - Internet from 09-May-2019 12:00AM
hal.archives-ouvertes.fr
- 31 9 words / < 1% match - Internet from 27-Mar-2019 12:00AM
isbu.com.tr
- 32 9 words / < 1% match - Publications
[ÇELİKSOY Mehmet Halil, SÖĞÜT Ayhan, TOPAL Erdem, ÇATAL Ferhat, KÜRSATSAHİN, Mustafa, SAHİN, Gülay, SANCAK Recep, KÖKEN, Özlem and DİKİCİ, Mustafa Fevzi. "Aile hekimlerinin ilaç allerjilerine yaklaşımları", Bilim sel Tıp, 2014.](#)
- 33 8 words / < 1% match - Internet from 14-Aug-2018 12:00AM
www.eventscribe.com
- 34 8 words / < 1% match - Internet from 04-Jun-2019 12:00AM
dSPACE.baskent.edu.tr
- 35 8 words / < 1% match - Internet from 16-Jun-2013 12:00AM
w3.sdu.edu.tr

https://app.ithenticate.com/en_us/report/51142114/similarity

Dr. Fatih KÜRSATSAHİN
Gözetmen
Dip. Tıp Fakültesi

Dr. Fatih KÜRSATSAHİN
Gözetmen
Dip. Tıp Fakültesi

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

KLİNEFELTER SENDROMLU OLGULARIN ENDOKRİN, CİNSEL VE ÜREME İŞLEVLERİ İLE YAŞAM KALİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Gönüllünün Baş Harfleri << >>

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağına çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDA MIYIM?

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Ayrıca destekleyici firma çalışmayı sonlandırmaya karar verirse bu durumda da çalışmadan çıkartılacaksınız.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR?

Klinefelter Sendromu, erkeklerde en sık görülen seks kromozom bozukluğudur. Sıklığı yaklaşık 650 erkek doğumda birdir ve erkeklerde kısırlığın en sık genetik nedenlerindedir. Çalışmamızda Klinefelter Sendrom'lu olguların doldurulan anket formları vasıtasıyla cinsel ve üreme işlevleri ile yaşam kaliteleri değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Telefon ve elektronik ortam vasıtasıyla olgulara ulaşılacak ve araştırma formları doldurtulacak. Olguların cinsel işlevi IIEF-15 formu, psikolojik durumları Beck depresyon ve anksiyete skalası ile yaşam kalitesi ise dünya sağlık örgütü yaşam kalite skoru (WHOQOL-Bref) ile ölçülecektir. Gerektiğinde hastalar yüz yüze görüşmek için kliniğe çağırılacaktır. Kliniğe çağırılan hastalar muayene edilip fizik muayene bulguları not edilecektir.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Çalışma doktorunuzun talimatlarına uymaya, randevu ve vizitelere katılmaya ve yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız. Kan örnekleri için açlık durumunda (aç karnına) olmanız gerekmektedir (su dışında başka hiçbir yiyecek ve içeceğin tüketilmemesi gerekmektedir). Çalışma doktorunuzu ziyarete belirlenen günlerde gelmelisiniz ve bir sonraki ziyaretiniz de, ziyaretten ayrılmadan önce planlanmalıdır. Yine çalışmadan önce veya çalışma sırasında aldığımız başka herhangi bir tıbbi tedaviyi de çalışma doktoruna söylemeniz önemlidir.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Araştırmada uygulanacak kan alma, EKG ve benzeri işlemler ayrıntılı olarak açıklanarak ve bu işlemler esnada hastanın hissedebileceği ağrı ve rahatsızlıklar belirtilmelidir.

ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR? (Varsa açıklayınız)

GÖNÜLLÜ KATILIM

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabileceğim bilincindeyim. Çalışmadan her hangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartışacağım.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışma doktoru ziyaretleri ve çalışmayla ilgili olan tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyici tarafından karşılanacak ve size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna ödetilmeyecektir. Ayrıca çalışmaya bağlı makul miktardaki yol gideriniz makbuzları gösterildiği takdirde karşılanacaktır.

Herhangi bir yan etki veya fiziksel zarar gelişirse hemen çalışma doktorunuzu gereken tıbbi tedavinin uygulanabilmesi için bilgilendiriniz.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu formu imzalayarak doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi (“Çalışma Verileri”) toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Bu durum doğum tarihiniz, cinsiyetiniz, etnik kökeniniz ayrıca Çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz onayın herhangi bir belirlenmiş birim tarihi

yoktur, ancak doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan herhangi bir zamanda vazgeçebilirsiniz.

Çalışma destekleyicisi firma ile paylaşılan çalışma verileri size özel bir numara olan bir kod ("Kod") numarası kullanımıyla korunacaktır. Sizin çalışma verilerinize ulaşmak için gerekli olan kod anahtarı çalışma doktorunuzun denetimindedir. Çalışma destekleyicisi firma düzenleyici otorite veya diğer denetim kurumları tarafından atanmış kişiler doktorunuz tarafından tutulan çalışma verilerinizi inceleyebilirler.

Doktorunuz çalışma verilerinizi çalışma için kullanacaktır. Çalışma destekleyicisi firma; çalışmanın yürütülmesi, teşhis ve tıbbi yardım gereçlerinin geliştirilmesi için çalışma verilerinizi kullanabilir. Doktorunuzun çalıştığı kurum ve çalışma destekleyicisi firmanın her ikisi de yürürlükte olan veri koruma kanunları ile uyumlu olarak çalışma verilerinizin yönetiminden sorumludurlar.

Çalışma destekleyicisi firma çalışma verilerinizi, sadece yukarıda belirtilen amaçlarda kullanacak olan kendi grubundaki diğer şirketler, hizmet alınan kurumlar, anlaşmalı firmalar ve diğer araştırma kuruluşları ile paylaşabilir. Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Doktorunuz ya da çalışma destekleyicisi firmadan, toplanan çalışma verileriniz hakkında bilgi isteme hakkında sahipsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da sahipsiniz. Eğer bu konuda bir isteğiniz olursa lütfen gerekirse sizin çalışma destekleyicisi firma ile temasa geçmenize yardımcı olabilecek doktorunuzla görüşünüz.

Eğer onayınızda vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da diğer kişilerle paylaşamayacaktır. Çalışma destekleyicisi firma onayınızdan vazgeçmeden önceki çalışma verilerinizi kullanmaya devam edebilir.

Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE 24 SAAT ULAŞILABİLECEK KİŞİLER:

Dr. Fatih Kocamanoğlu [Tel:0554 314 3399](tel:05543143399)

ÇALIŞMADAN AYRILMAMI GEREKTİRECEK DURUMLAR:

YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR?

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekiyorsa Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekiyorsa Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

BECK DEPRESYON ENVANTERİ

AÇIKLAMA:

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, BUGÜN DÂHİL GEÇEN HAFTA içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir.

Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

- 1- 0.** Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
 1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
 2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
 3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
- 2- 0.** Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.
 1. Gelecek hakkında karamsarım.
 2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
 3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3- 0.** Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
 1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
 2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
 3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.
- 4- 0.** Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
 1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
 2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
 3. Her şeyden sıkılıyorum.
- 5- 0.** Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.

1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
 2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
 3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6-** 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.
1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
 2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
 3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 7-** 0. Kendimden memnunum.
1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
 2. Kendime çok kızıyorum.
 3. Kendimden nefret ediyorum.
- 8-** 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
 2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
 3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.
- 9-** 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
 2. Kendimi öldürmek isterdim.
 3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10-** 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
1. Zaman zaman içinden ağlamak geliyor.
 2. Çoğu zaman ağlıyorum.
 3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

11- 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.

1. Eskişine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
2. Şimdi hep sinirliyim.
3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi

hiç sinirlendirmiyor.

12- 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.

1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.

2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
 3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.
- 13- 0.** Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.
1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
 2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
 3. Artık hiç karar veremiyorum.
- 14- 0.** Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.
1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
 2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
 3. Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 15- 0.** Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
 2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
 3. Hiçbir şey yapamıyorum.
- 16- 0.** Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
 2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
 3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- 17- 0.** Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
 2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
 3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- 18- 0.** İştahım her zamanki gibi.
1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
 2. İştahım çok azaldı.
 3. Artık hiç iştahım yok.
- 19- 0.** Son zamanlarda kilo vermedim.
1. İki kilodan fazla kilo verdim.
 2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
 3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.

20- 0. Sağlığım beni fazla

endişelendirmiyor.

1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.

21- 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.

1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim

BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

İSİM:

TARİH:

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir., Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğimi yandaki uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif Düzeyde <i>Beni pek Etkilemedi</i>	Orta Düzeyde <i>Hoş değildi ama Katlanabildim</i>	Ciddi Düzeyde <i>Dayanmakta çok zorlandım</i>
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak/ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				

16. Ölüm korkuşu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				



**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÜROLOJİ
ANABİLİM DALI EREKSİYON İŞLEVİ ULUSLARARASI
DEĞERLENDİRME FORMU***

SON 4 HAFTA İÇİNDE

- 1. Cinsel faaliyetleriniz sırasında peniste sertleşme ne sıklıkla oldu?**
 - 0 = Cinsel faaliyetim olmadı
 - 1 = Hiç ya da hemen hemen hiç
 - 2 = Nadiren (yarısından çok daha azında)
 - 3 = Bazen (yaklaşık yarısında)
 - 4 = Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
 - 5 = Hemen hemen hepsinde (her zaman)

- 2. Cinsel uyarılmayla oluşan sertleşmelerin ne kadarlık bir kısmı cinsel ilişkiyi sağlayacak düzeydeydi?**
 - 0 = Cinsel faaliyetim olmadı
 - 1 = Hiç ya da hemen hemen hiç
 - 2 = Nadiren (yarısından çok daha azında)
 - 3 = Bazen (yaklaşık yarısında)
 - 4 = Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
 - 5 = Hemen hemen hepsinde (her zaman)

- 3. Cinsel ilişki girişimlerinde hazneye giriş (duhul) ne sıklıkla mümkün oldu?**
 - 0 = Cinsel faaliyetim olmadı
 - 1 = Hiç ya da hemen hemen hiç
 - 2 = Nadiren (yarısından çok daha azında)
 - 3 = Bazen (yaklaşık yarısında)
 - 4 = Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
 - 5 = Hemen hemen hepsinde (her zaman)

- 4. Cinsel ilişkiler sırasındaki sertliği ne sıklıkla devam ettirebildiniz?**
 - 0 = Cinsel faaliyetim olmadı
 - 1 = Hiç ya da hemen hemen hiç
 - 2 = Nadiren (yarısından çok daha azında)
 - 3 = Bazen (yaklaşık yarısında)
 - 4 = Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
 - 5 = Hemen hemen hepsinde (her zaman)

- 5. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkileri tamamlamak için sertleşmeyi sürdürmekte ne kadar zorlandınız?**
 - 0 = Cinsel ilişki girişiminde bulunmadım
 - 1 = Aşırı zorlandım
 - 2 = Çok zorlandım
 - 3 = Zorlandım
 - 4 = Biraz zorlandım
 - 5 = Hiç zorlanmadım

6. Kaç kez cinsel ilişki girişiminde buldunuz?

- 0 = Hiç girişimde bulunmadım
- 1 = 1-2 kez
- 2 = 3-4 kez
- 3 = 5-6 kez
- 4 = 7-10 kez
- 5 = 10'dan fazla

7. Cinsel ilişki girişimlerinizde ne sıklıkla memnun oldunuz?

- 0 = Cinsel faaliyetim olmadı
- 1 = Hiç ya da hemen hemen hiç
- 2 = Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 3 = Bazen (yaklaşık yarısında)
- 4 = Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 5 = Hemen hemen hepsinde (her zaman)

8. Son 4 hafta içindeki cinsel ilişkilerden ne kadar zevk aldınız?

- 0 = Cinsel ilişkim olmadı
- 1 = Hiç zevk almadım
- 2 = Pek zevk almadım
- 3 = Az derecede zevk aldım
- 4 = Çok zevk aldım
- 5 = Son derece zevk aldım

9. Cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında ne sıklıkla boşaldınız?

- 0 = Cinsel faaliyetim olmadı
- 1 = Hiç ya da hemen hemen hiç
- 2 = Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 3 = Bazen (yaklaşık yarısında)
- 4 = Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 5 = Hemen hemen hepsinde (her zaman)

10. Cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında ne sıklıkla orgazm

- 0 = Cinsel faaliyetim olmadı
- 1 = Hiç ya da hemen hemen hiç
- 2 = Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 3 = Bazen (yaklaşık yarısında)
- 4 = Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 5 = Hemen hemen hepsinde (her zaman)

11. Ne sıklıkla cinsel istek duyduunuz?

- 1 = Hiç ya da hemen hemen hiç
- 2 = Nadiren (yarısından çok daha azında)
- 3 = Bazen (yaklaşık yarısında)
- 4 = Çoğunlukla (yarısından çok daha fazlasında)
- 5 = Her zaman

12. Cinsel isteğinizin düzeyini nasıl değerlendiriyorsunuz?

- 1 = Çok az veya hiç yok
- 2 = Az
- 3 = Orta
- 4 = Fazla
- 5= Çok fazla

13. Cinsel hayatınız genel olarak ne kadar tatminkardı?

- 1 = Hiç tatminkar değildi
- 2 = Pek tatminkar değildi
- 3 = Ne tatminkardı, ne de değildi
- 4 = Orta derecede tatminkardı
- 5 = Çok tatminkardı

14. Eşinizle cinsel ilişkiniz ne kadar tatminkardı?

- 1 = Hiç tatminkar değildi
- 2 = Pek tatminkar değildi
- 3 = Ne tatminkardı, ne de değildi
- 4 = Orta derecede tatminkardı
- 5 = Çok tatminkardı

15. Sertleşmeyi sağlama ve devam ettirme konusunda kendinize güveninizi nasıl değerlendiriyorsunuz?

- 1 = Çok az
- 2 = Az
- 3 = Orta derecede
- 4 = Tama yakın
- 5 = Tam

*Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997;49(6):822-30.

WHOQOL-BREF

(Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalite Ölçeği-Kısa Formu)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Başlamadan önce kendinizle ilgili genel bir kaç soruyu cevaplamanızı istiyoruz. Lütfen doğru yanıtlara işaret koyun ya da verilen boş yerleri doldurunuz.

Cinsiyetiniz nedir? <input type="checkbox"/> Erkek <input type="checkbox"/> Kadın	Doğum tarihiniz nedir?
Gördüğünüz en yüksek eğitim derecesi nedir? <input type="checkbox"/> Hiç Eğitim Almadım <input type="checkbox"/> İlkokul-Ortaokul <input type="checkbox"/> Lise Veya Eşdeğeri <input type="checkbox"/> Üniversite	Medeni durumunuz nedir? <input type="checkbox"/> Hiç Evlenmemiş <input type="checkbox"/> Evli Gibi Yaşıyor <input type="checkbox"/> Evli <input type="checkbox"/> Boşanmış <input type="checkbox"/> Ayrılmış <input type="checkbox"/> Eşi Yaşamıyor
Şu anda bir hastalığınız var mı? <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	Eğer şu anda sağlığınıza ilgili yolunda gitmeyen bir durum varsa; Sizde bu nedir? _____ (hastalık/sorun)

Bu anket sizin yaşamınızın kalitesi, sağlığınız ve yaşamınızın öteki yönleri hakkında neler düşündüğünüzü sorgulamaktadır. Lütfen bütün soruları son 2 haftayı göz önünde bulundurarak ve size en uygun olanı seçerek cevaplayınız.

1 G1	Yaşam kalitenizi nasıl buluyorsunuz?	Çok kötü <input type="checkbox"/> 1	Biraz kötü <input type="checkbox"/> 2	Ne iyi, ne kötü <input type="checkbox"/> 3	Oldukça iyi <input type="checkbox"/> 4	Çok iyi <input type="checkbox"/> 5
2 G4	Sağlığınıza ne kadar hoşnutsunuz?	Hiç hoşnut değil <input type="checkbox"/> 1	Çok az hoşnut <input type="checkbox"/> 2	Ne hoşnut, ne de değil <input type="checkbox"/> 3	Epeyce hoşnut <input type="checkbox"/> 4	Çok hoşnut <input type="checkbox"/> 5
3 F1.4	Ağrılarınızın yapmanız gerekenleri ne kadar engellediğini düşünüyorsunuz?	Hiç <input type="checkbox"/> 5	Çok az <input type="checkbox"/> 4	Orta derecede <input type="checkbox"/> 3	Çokça <input type="checkbox"/> 2	Aşırı derecede <input type="checkbox"/> 1
4 F11.3	Günlük uğraşlarınızı yürütebilmek için herhangi bir tıbbi tedaviye ne kadar ihtiyaç duyuyorsunuz?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
5 F4.1	Yaşamaktan ne kadar keyif alırsınız?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
6 F24.2	Yaşamınızı ne ölçüde anlamlı buluyorsunuz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
7 F5.3	Dikkatinizi toplamada ne kadar başarılısınız?	Hiç <input type="checkbox"/> 1	Çok az <input type="checkbox"/> 2	Orta derecede <input type="checkbox"/> 3	Çokça <input type="checkbox"/> 4	Son derecede <input type="checkbox"/> 5
8 F16.1	Günlük yaşamınızda kendinizi ne kadar güvende hissediyorsunuz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
9 F22.1	Fiziksel çevreniz ne ölçüde sağlıklıdır?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
10 F2.1	Günlük yaşamı sürdürmek için yeterli gücünüz kuvvetiniz var mı?	Hiç <input type="checkbox"/> 1	Çok az <input type="checkbox"/> 2	Orta derecede <input type="checkbox"/> 3	Çokça <input type="checkbox"/> 4	Tamamen <input type="checkbox"/> 5
11 F7.1	Bedensel görünüşünüzü kabullenir misiniz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
12 F18.1	İhtiyaçlarınızı karşılamaya yeterli paranız var mı?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
13 F20.1	Günlük yaşamınızda size gerekli bilgi ve haberlere ne ölçüde ulaşabiliyorsunuz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
14 F21.1	Boş zamanları değerlendirme uğraşları için ne ölçüde fırsatınız olur?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

15 F9.1	Bedensel hareketlilik (etrafta dolaşabilme, bir yerlere gidebilme) becereniz nasıldır?	Çok kötü <input type="checkbox"/> 1	Biraz kötü <input type="checkbox"/> 2	Ne iyi, ne kötü <input type="checkbox"/> 3	Oldukça iyi <input type="checkbox"/> 4	Çok iyi <input type="checkbox"/> 5
16 F13.3	Uygunuzdan ne kadar hoşnutsunuz?	Hıç hoşnut değil <input type="checkbox"/> 1	Çok az hoşnut <input type="checkbox"/> 2	Ne hoşnut, ne de değil <input type="checkbox"/> 3	Epeyce hoşnut <input type="checkbox"/> 4	Çok hoşnut <input type="checkbox"/> 5
17 F13.3	Günlük uğraşlarınızı yürütebilme becerenizden ne kadar hoşnutsunuz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
18 F12.4	İş görme kapasitenizden ne kadar hoşnutsunuz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
19 F6.3	Kendinizden ne kadar hoşnutsunuz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
20 F13.3	Atle değil kişilerle ilişkilerinizden ne kadar hoşnutsunuz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
21 F15.3	Cinsel yaşamınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
22 F14.4	Arkadaşlarınızın desteğinden ne kadar hoşnutsunuz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
23 F17.3	Yaşadığınız evin koşullarından ne kadar hoşnutsunuz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
24 F19.3	Sağlık hizmetlerine ulaşma koşullarınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
25 F23.3	Ulaşım olanaklarınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
26 F8.1	Ne sıklıkta hüznü, ümitsizlik, bunaltı, çökkünlük gibi duygulara kapılırsınız?	Hıçbir zaman <input type="checkbox"/> 5	Nadiren <input type="checkbox"/> 4	Ara sıra <input type="checkbox"/> 3	Çoğunlukta <input type="checkbox"/> 2	Her zaman <input type="checkbox"/> 1
27 U	Yaşamınızda size yakın kişilerle (eş, iş arkadaşı, akraba) ilişkilerinizde baskı ve kontrolle ilgili zorluklarınız ne ölçüdedir?	Hıç <input type="checkbox"/> 1	Çok az <input type="checkbox"/> 2	Orta derecede <input type="checkbox"/> 3	Çokça <input type="checkbox"/> 4	Aşırı derecede <input type="checkbox"/> 5
Bu formun doldurulmasında size yardım eden oldu mu? <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır		Bu formun doldurulması ne kadar sürdü?				