



**T.C.**

**YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KLİNEFELTER SENDROMLU HASTALARDA SERUM GONADOTROPİK HORMON  
DÜZEYLERİNİN, FERTİLİTENİN ÖNGÖRÜLMESİNDE VE TESTİSTEN SPERM ELDESİ İLE  
YARDIMLA ÜREME TEDAVİLERİNDE PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**AYÇA AYÇİÇEK**

**DANIŞMAN**

**PROF. DR. İBRAHİM ÇEVİK**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ BİLİM DALI  
KLİNİK EMBRİYOLOJİ PROGRAMI**

**İSTANBUL-2016**

T.C.  
YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KLİNEFELTER SENDROMLU HASTALARDA SERUM GONADOTROPİK HORMON  
DÜZEYLERİNİN, FERTİLİTENİN ÖNGÖRÜLMESİNDE VE TESTİSTEN SPERM ELDESİ İLE  
YARDIMLA ÜREME TEDAVİLERİNDE PROGNOSTİK ÖNEMİ.

AYÇA AYÇİÇEK

DANIŞMAN

PROF. DR. İBRAHİM ÇEVİK

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ BİLİM DALI  
KLİNİK EMBRİYOLOJİ PROGRAMI  
İSTANBUL-2016

T.C.  
YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 30/06/2016

Jüri Başkanı  
Prof. Dr. İbrahim Çevik  
Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fak.  
Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Tülay İrez

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fak.

Doç. Dr. Meriç Karacan

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fak.

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, 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, tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Ayça AYÇİÇEK

## İTHAF

*Değerli aileme ithaf ediyorum.*



## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim boyunca benimle ilgilenen, tez çalışmamın yapılmasında bilgisini ve değerli görüşlerini paylaşan, değerli danışmanım sayın **Prof. Dr. İbrahim Çevik'e**, Klinik Embriyoloji Program Koordinatörü sayın **Prof. Dr. Tülay İrez'e**, çalışmam boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sayın **Uzm. Dr. Abdullah Arman Özdemir'e** teşekkürlerimi borç bilirim.

Yaşamım boyunca bana maddi-manevi desteklerini ve sabırlarını hiç esirgemeyen sevgili ailem babam **Celal Ayçiçek'e**, annem **Sebahat Ayçiçek'e** ve abim **Alper Ayçiçek'e** sonsuz kez teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

Tez onayı.....	1
Beyan.....	2
İthaf.....	3
Teşekkürler.....	4
İçindekiler.....	5
Şekiller listesi.....	7
Tablolar listesi.....	8
Semboller kısaltmalar.....	9
Özet .....	11
Abstract.....	13
Giriş.....	15
Materyal-metot.....	25
İstatiksel değerlendirme.....	26
Bulgular.....	27
Tartışma.....	28
Sonuç.....	32

Kaynaklar.....43

Etik İzin.....54





## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 : Erkeklerde hipotalamo – hipofizer gonadal aks.....	33
Şekil 2 : Klinefelter sendromlu hastanın fiziksel özellikleri.....	34
Şekil 3 : Klinefelter sendromu Karyotip Analizi.....	35
Şekil 4 : Testisten sperm eldesi.....	36



## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Semen Analizi Kruger Kesin Kriterleri Dünya sağlık örgütü.....	37
Tablo 2: Obstrüktif azospermiye yol açan nedenler.....	38
Tablo 3: Non obstrüktif azospermiye yol açan nedenler.....	39
Tablo 4 : Azoospermik ve oligospermik infertil erkeklerde kromozomal anomali oranı.....	40
Tablo 5 : Klineferter sendromlu hastaların yaş ve serum gonadotropik hormon düzeyleri..	41
Tablo 6 : Hastalarda değişik parametrelerin Pearson korelasyon ile değerlendirilmesi.....	42

## **SEMBOLLER ve KISALTMALAR**

AMH : Anti Mullerian Hormone, Anti Mlleriyeu Hormon

AZF : Azoospermia Factor

FSH : Follicle stimulating hormone, Foliküler stimlant hormon

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone, Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

hCG : Human Chorionic Gonadotropin, İnsan Koryonik Gonadotropin

ICSI : Intracytoplasmic Sperm Injection, İnter stoplazmik sperm enjeksiyonu

IQ : Intelligence Quotient, Zeka Katsayısı

KS : Klinefelter Syndrome, Klinefelter Sendromu

LH : Luteinizing hormone

NOA : Non Obstructive Azoospermia, Non obstrüktif Azoospermi

PGD : Preimplantation Genetic Diagnosis, Preimplantasyon Genetik Tanı

PN : Pronukleus

SS : Stansdart Sapma

T : Testosteron

TESE : Testicular Sperm Extraction , Testisten Sperm Ekstraksiyonu

WHO : World Health Organisation , Dünya Sağlık Örgütü

ZKEAH : Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

## ÖZET

### **Klinefelter Sendromlu Hastalarda Serum Gonadotropik Hormon Düzeylerinin, Fertilitenin Öngörülmesinde Ve Testisten Sperm Eldesi İle Yardımla Üreme Tedavilerinde Prognostik Önemi.**

**Amaç:** Klinefelter sendromu 1/600 oranıyla erkeklerde en sık görülen kromozomal anomali olup, sendromu taşıyan hastalarda azospermi görülmektedir. Bu hastalarda serum FSH, LH ve Testosteron seviyeleri normal değer aralıklarının dışındadır ve bu durum hipergonadotropik hipogonadizm ve non-obstrüktif azospermi sebebiyle erkek nedenli infertilite klinik tablosudur. Bu çalışmada Klinefelter sendromu olan hastalarda, dokudan sperm eldesi için prognostik faktör olarak değerlendirilebilecek serum gonadotropin düzeylerinin fertilitate tanısı ve tedavisindeki önemini belirlemek amaçlanmıştır.

**Materyal – Metot:** Çalışmamızda Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedaviler Kliniğine 2002-2014 yılları arasında gelen 49 adet Klinefelter sendromlu infertil non-obstrüktif azospermik vaka retrospektif olarak incelendi. Testis boyutu ve serum FSH, LH ve Testosteron düzeyleri değerlendirildi. Hastalara mikro-TESE yapıldı. Bu hastalardan mikro-TESE yöntemi ile sperm elde edilen hastaların eşlerinin yumurtasına ICSI işlemi ile embriyo elde edilip uygun embriyolar hasta eşine transfer edildi ve gebelikler izlendi. Kadın faktörü olan vakalar çalışmaya dahil edilmedi. Her hasta eşine tek embriyo transferi yapıldı.

**Bulgular:** Hastalarda hepsinde FSH ve LH değeri normal sınırların üzerinde olduğu saptanmıştır. Hastaların %22'sinde testosteron değeri normal sınırların altındadır.

Ortalama FSH değeri sperm bulunan hastalarda sperm bulunamayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,008). İki grupta ortalama LH, Testosteron değerleri ve testis volümü arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yardımla reme tedavisi tek siklus ICSI uygulanan sonrası 18 vakanın 5 inde (%28) klinik gebelik görülmüştür. Tüm vakalarda tek embriyo transferi yapılmıştır. Toplamda fertilizasyon oranı, implantasyon oranı ve transfer edilen embriyo başına gebelik oranı sırasıyla %50, %39 ve %55 olarak tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Düşük testis hacmi, yüksek FSH ve / veya düşük testosteron seviyeleri gibi kötü prognostik faktörler mevcutken mikro-TESE ile bu vakalarda sperm elde edilebilmektedir. Klinefeler sendromu hastalarında FSH yüksekliği mikro-TESE için bir kontrendikasyon değildir.

**Anahtar Kelimeler :** İnfertilite, Klinefelter Sendromu, FSH, mikro TESE.

## ABSTRACT

Prognostic potential of plasma gonadotrophins in Klinefelter patients for the testicular sperm retrieval rates and results of assisted reproduction.

**Aim:** Klinefelter syndrome is mostly seen chromosomal anomaly (1/600) in azoospermic patients. Serum gonadotrophin levels are out of the range and mostly hypergonadotrophic hypogonadism with azoospermia has been seen in this infertile males. We examined preoperative factors that could predict successful testicular sperm extraction in men with azoospermia and Klinefelter's syndrome. We also analyzed the prognostic value of medical records and gonadotrophin levels, FSH, LH ve Testosteron, for the sperm retrieval rate.

**Materials and methods:** 49 infertile males with non-obstructive azoospermia that have a diagnosis of nonmosaic Klinefelter's syndrome by caryotype analysis between 2002-2014, retrospectively searched at Zeynep Kamil Research Hospital. Microdissection testicular sperm extraction attempts were done by the ART clinic. Correlation of patient characteristics; serum concentrations of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), and testosterone (T); as well as testicular volume with success in testicular sperm extraction. The sperm retrieval rate was the main outcome. Clinical pregnancy were also calculated.

**Results:** All patients have over normal range of FSH and LH levels. Testosteron levels lower than normal ranges in 22% of patients. Testicular spermatozoa were successfully retrieved in 18 men (37%) and the others have a Sertoli Cell Only Syndrome (n

31). Median ages for successful and failed testicular sperm extraction were 34 years old. Levels of LH and T and testicular volume did not differ between patient groups defined by success and failure. Men with higher FSH levels have better sperm retrieval rate and statistically meaningful ( $p=0,008$ ).

Five (28%) pregnancy was seen in 18 couples by ICSI and single embryo transfer. Total fertilisation, implantation and pregnancy per embryo rates 50%, 39%, 55% calculated.

**Conclusions:** Microdissection testicular sperm extraction is an effective sperm retrieval technique in men with Klinefelter's syndrome despite low testicular volume, high FSH and low or normal Testosterone levels. Over the normal range of FSH is not a contraindication for micro TESE in patients with Klinefelter's syndrome.

**Key Words:** Infertility, Klinefelter Syndrom, FSH, micro Tese.



## GİRİŞ

Çiftlerin cinsel aktif dönemde 1 yıl boyunca korunmasız ilişki sonucu gebelik elde edememesi durumuna infertilite denir. Çiftlerin yaklaşık %25'i 1 yıl içerisinde gebelik elde edemeyip, bunların da % 15'i medikal tedavi için başvuruda bulunmaktadır. Yardımla üreme tedavisi alan çiftlerde erkeğe ait nedenler %20-50 oranındadır (1,2). Erkek infertilitesi anormal sperm sayısı, morfolojisi ve fonksiyonu gibi çeşitli bozukluklar ile kendini göstermektedir. İnfertilite şikayeti ile gelen her erkek hastanın muayenesinin yapılması, uygun tedaviye başlamak için bir tanı konulmuş olması önemlidir. Tam değerlendirme neticesinde, düzeltilemeyecek bir patolojiye sahip olduğunun anlaşılması, erkeğin gereksiz ve stres yaratacak uzun tedavi protokolleri içerisine girmesini önler. Ayrıca tedavi başarıları ve maliyet analizleri açısından da fayda sağlanmaktadır.

İnfertil erkeğin değerlendirilmesinde genel yaklaşım; öykü, genel fizik muayene ve standart semen analizinden ibarettir. Semen analizi semenin niceliği, niteliği hakkında fikir vermesi açısından önemli bir testtir. Doğru tanı için 3-4 hafta arayla en az iki test yapılmalıdır. İki değerlendirme sonuçları birbirinden çok farklı ise üçüncü bir değerlendirme yapılmalıdır. Semen örneğinin verilmesinden önce iki veya üç günlük cinsel perhize ihtiyaç duyulduğu gibi örneğin laboratuvara en geç 2 saat içinde ulaştırılması gerekir. Örneğin hepsinin alındığından emin olunmalıdır (3). Yapılan çalışmalar sonucunda WHO tarafından önerilen minimal semen parametreleri Tablo 1'de verilmiştir.

Erkek reproduktif fonksiyonu hipotalamus, pitüiter bez ve testisler olmak üzere üç aks tarafından kontrol edilmektedir. Aksın üst iki sırası bir sonraki alt seviyede hormon

sekresyonunda yer alan endokrin sinyal moleküllerini üretirler. Hipotalamus, median preoptik alandaki nöronlardan gonadotropin salıveren hormonu (GnRH) sekrete eder. Anterior pitüiter bezde gonadotropin sekresyonu için özelleşmiş olan gonadotropin bulunur. GnRH tarafından gonadotropinlerin sekretuar aktivitesi uyarılır. Pitüiter gonadotropin tarafından sekrete edilen gonadotropinler olan luteinize edici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH), kan dolaşımına karışır ve FSH, Sertoli hücre stimülasyonu ile seminifer tübül epitelyumunda spermatogenezini uyarırken; LH, interstisyumdaki Leydig hücrelerinden testosteron üretimini sağlar. Testosteron sekresyonu ve sperm üretim hızı ile üst reproduktif aks arasında, negatif feed-back ilişkisi sağlayan çok iyi bir düzen bulunmaktadır. Testosteron ve metaboliti olan östradiol; GnRH, nöronları ve gonadotropinlerin sekretuar aktivitesini baskılar. Primer olarak Sertoli hücrelerinden sekrete edilen inhibin ise, gonadotropinlerde FSH sekresyonunu inhibe eder (4) (Şekil 1).

Azoospermi, belirli aralıklarla yapılan en az iki semen analizinde, mikroskopik incelemede ejakülatta hiç spermatozoa bulunmaması durumudur. Azoospermi görülme oranı normal populasyonda %1-2 olmasına rağmen infertilite nedeniyle kliniğe başvuran erkek populasyonunun %5-20'sinde görülür (1,2). Semende sperm bulunmamasının iki ana sebebi vardır. Bunlar erkek üreme sisteminde doğumsal veya edinsel nedenli bir tıkanıklık sonucu, spermin testiste üretilip ejakülata mayiine iletilmediği ya da ejakülata verilemediği obstrüktif (tıkanıklık) nedenli azoospermidir. Diğerleri ise doğumsal ya da edinsel nedenli testiküler yetmezlik ile önemli ölçüde bozulmuş veya var olmayan sperm üretiminin sonucu ejakülatta sperm bulunmaması, non-obstrüktif azoospermi'dir. Obstrüktif azoospermiye yol açan nedenlerin başında doğumsal ürogenital anomaliler olup diğer nedenler Tablo 2'de

belirtmiştir. Üreme yolundaki lokalizasyonuna göre intratestiküler obstrüksiyonlar, epididimal obstrüksiyonlar, vaz deferenste oluşan obstrüksiyonlar ve ejakülatör kanalda oluşan obstrüksiyon nedenleri intratestiküler hasara yol açabilecek düzeyde azoospermi nedeni olabilir (5).

Non obstrüktif azoospermi sıklıkla idiyopatik olmakla beraber bilinen diğer nedenler Tablo 3'te verilmiştir (5).

Ürogenital sistemin muayenesi, ejakülat mayiinin hacmi ve pH tıkanıklık seviyesi konusunda fikir vermektedir. Transrektal Ultrasonografi ve ürogenital sistemin diğer görüntüleme yöntemleri ile anomalinin seviyesi incelenir. Doğumsal Vaz Deferens agenezi gibi genetik temeli olan ürogenital anomaliler ayırıcı tanıda mevcuttur, çift için eş zamanlı genetik inceleme yapılabilir. Kromozomal bozukluklar, infertil ve subfertil erkeklerde sık oranda görülebilmektedir. Genetik incelemede normal popülasyonda %0.5 civarında iken, azoospermik erkeklerde %5.8 civarında anomali bildirilmektedir. Bu erkeklerin %4.2'sinde seks kromozom anomalileri, %1.5'inde otozomal kromozomal anomaliler görülmüştür (6). Diğer yandan yeni doğanda kromozomal anomali oranı %0.38, seks kromozomal anomali oranı %0.14, otozomal anomali oranı ise % 0.25 olarak bildirilmiştir (7) (Tablo 4).

Kromozomal bozukluklar seks kromozom anomalileri veya otozomal kromozomal anomaliler yanında sayısal ve yapısal kromozomal anomaliler olarak da alt gruplarda değerlendirilebilir. Yapısal kromozomal anomaliler bir veya birden daha fazla kromozomun delesyonunu veya duplikasyonunu, kromozomal yeniden düzenlenme ve translokasyonları da içeren kromozomun yapısal formunu değiştiren bozukluklardır. Sayısal anomaliler hücre

başına düşen kromozom sayısındaki artma ya da eksilmeyi ifade eden deviasyonlardır. Poliploidi, kromozom sayısının katlı oranda arttığını, anöploidi bir veya daha fazla kromozomun kaybı veya fazlalığını ifade eder. Sayısal anomaliler Klinefelter sendromundaki (KS) (47,XXY) olabildiği gibi, inversiyonlar, translokasyonlar, insersiyonlar, ring kromozomlar veya marker kromozomlarda olduğu gibi olabilir. İversiyon veya translokasyon gibi kromozomal bozukluklar, ICSI sonrası gebeliklerde, bebekte dengesiz bir kromozomal yapının gelişme olasılığı nedeni ile önem taşımaktadır (7).

KS jinekomasti, uzun boy, küçük ve sert testislerin varlığı ve yüksek FSH düzeyi ile ilk defa 1942 yılında Harry Klinefelter ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (8,9) (Şekil 2). 1959 yılında ise Jacobs ve Strong KS'nin fazladan bir X kromozomu varlığıyla 47, XXY yapısında olduğunu tespit etmişlerdir (10) (Şekil 3). KS yeni doğanda 1/600 oranıyla erkeklerde en sık görülen kromozomal anomalidir. KS'li hastaların genetik olarak %85'inde 47,XXY şeklinde saptanırken, geri kalan %15'sinde mozaik genetik yapı (47,XXY ve/veya 46,XY ve/veya ekstra X kromozomu artışı, 48,XXXXY vb.) gözlenmektedir (11). KS vakalarının morfolojik özellikleri hayat ile bağdaşık, çoğu erkek tanıyı bilmeden hayatlarına devam etmektedir. Klinik olarak takip edilen vakaların çoğunluğu infertilite polikliniklerine başvuran olgulardır, değerlendirildiğinde tüm KS olgularının sadece %25'ine tanı konulup takip edilmektedir. KS'li hastaların infertilite haricinde yüksek morbidite (%70) ve mortaliteye (%50) yol açan sağlık sorunlarında sahip oldukları bildirilmektedir (12-16).

KS'li fetusların, ilk trimesterde intrauterin sertoli hücrelerinden salınan Anti-Müllerien Hormon (AMH) ve Leydig hücrelerinden salınan İnsülin Benzeri Peptid 3 (INLS3) düzeyleri ile testosteron düzeyleri ve testosteron etkisi altında reproduktif sistem

farklılaşması ve gelişimi normal kontrol grubu sağlıklı fetuslardan farklı değildir (17,18). Yeni doğan dönemindeki demografik veriler de sağlıklı kontroller ile aynı özelliktedir. Ortalama boy  $50,5 \pm 1,9$  cm, ortalama kilo  $3,4 \pm 0,4$  kg olup anlamlı fark görülmemiştir (19). Ambiguous genitalya gibi konjenital anomaliler nadiren bildirilmiştir ancak Kriptoorşidizm ve mikro penis sıklıkla görülmektedir. Yeni doğan döneminde ayırt edilemeyen atrofik testis genelde puberte sonrasında muayene ile tespit edilmektedir (20,21).

KS'li vakaların mini puberte dönemindeki gonadotropin ve testosteron düzeyleri de sağlıklı kontrol grubuyla benzerlik gösterir (19). Erişkin dönemde görülen yüksek FSH ve LH düzeyleri, mini puberte döneminde kontrol grubu ile benzer seyretmektedir. Yeni doğanda olması gereken testosteron düzeyi artışı KS'li vakalarda kontrol grubunun ancak yarısı kadar olmaktadır (11).

Puberteye giriş paternal X kromozomu geçişli olgularda 1-1.5 yıl geç görülmektedir. Maternal X kromozomu geçişli olgular ise puberteye daha erken girmektedir (10). Penis büyümesi, pubik kıllanma ve cinsel fonksiyonlar normaldir. Yüzde kıllanma ve kas gelişimi daha geç dönemde görülür, birçok olguda erişkin dönemde de yüzde kıllanma görülmemektedir. Puberte başlangıcında artmaya başlayan testiküler hacim, puberte ortasında durmaktadır (22).

Puberte başlangıcında FSH, LH ve İnhibin B düzeylerinin değişimi normalken, pubertenin sonuna doğru FSH ve LH düzeyleri artar, İnhibin B düzeyleri azalır. Puberte başlangıcından itibaren AMH düzeyi düşüktür. INSL3'ün düzeyi normal olgular ile aynı seyri izlemekte, testosteron ve Leydig hücre fonksiyonları normal seviyede çalışma

göstermektedir. Ancak puberte ortasından itibaren her iki hormon seviyesinde de azalma olur (23-26). Testosteron aromatisasyonun artışı sonucu östradiol seviyelerinin hafif düzeyde arttığı gözlenmiştir (27). Östrojen seviyesindeki artış kontrol grupları ile çok yakın aralıktadır, tanı koymaya yeterli değildir. Aynı şekilde östrojen artışı ile en belirgin morfolojik özellik olan jinekomasti görülmesi arasında da bir ilişki saptanamamıştır (28).

Sonuç olarak KS'li olgularda prenatal dönemde amniyosentez kesin tanı yöntemidir. Ancak dikkatli ve sistemik değerlendirme ile dahi bu olgular tüm vakaların %10'unu oluşturmaktadır. Yeni doğan döneminde kriptoorşidizm ve mikropenis tespit edilen olguların KS açısından da takip edilmesi, erken çocukluk ve okul çağında ise çeşitli nöral/motor gelişim bozukluklarının varlığında KS'nin sorgulanması önerilmektedir (29). Yanak mukozasından alınan örnekte kolay, hızlı ve güvenilir bir şekilde KS tanısı konabilir. Barr cisimciği analizi ile duyarlılığın %82, özgüllüğün %95 olduğu gösterilmiştir (30). KS'li erkek çocukların %55,52'sinde prepubertal dönemde kriptoorşidizm, %44,4 oranında nöral/motor gelişim bozuklukları olduğunu belirlenmiştir. Postpubertal dönemde ise küçük testis (%76,2) ve jinekomastinin (%42) yanı sıra % 50'den fazla olguda yine nöral/motor gelişim bozukluklarının olduğu ortaya konulmuştur (11, 29).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda KS'li olgularda önemli morbidite ve mortaliteye yol açan sağlık sorunlarının varlığı, diyabetes mellitus, osteoporoz, malignite riski, kardiyovasküler hastalık oranlarının arttığı gösterilmektedir (14,15,31). Hastalığın patofizyolojisi ile ilişkili olarak hiperplazik Leydig hücrelerinden üretilen yetersiz testosteron düzeyi ve buna eşlik eden androjen reseptör polimorfizmi ve/veya hastalarda yapısal olarak ortaya çıkan santral obezite ve artan insülin direncinin bu durum ile ilişkili olduğu

düşünülmektedir. Ayrıca azalmış arteriyel çap sonucu kan akımında bozulma ve sonuçta ortaya çıkan organ atrofisi de sistemik sorunların gelişmesinde rol oynamaktadır (11).

Çocukların bir kısmında prepubertal dönemde dikkatli ebeveynler tarafından yapısal farklılıklar saptanabilir. Erken çocukluk ve okul döneminde kas dokusunun gelişim bozukluğu nedeniyle zayıf atletik yapı izlenir. Motor yeteneklerde kısıtlılık ve davranış problemleri, konuşma bozuklukları, öğrenme güçlüğü KS'nin nöral gelişim bozukluğu ile ilişkili klinik belirtileri olabilir. Bu bulgulara rağmen yapılan değerlendirmelerde KS'li olguların IQ düzeyleri normal sınırdadır saptanmıştır. İleri yaşlarda ise bipolar hastalık, şizofreni, depresyon gibi sorunlar KS'li olgularda biraz daha sık görülebilmektedir, bu nedenle KS'li erkeklerin multidisipliner izlemi hasta sağlığı açısından önemlidir. (32-34).

Tüm bu tabloya rağmen vakaların sadece %25'inin saptandığı bildirilmektedir. KS tanısı konulan vakaların büyük bir kısmını infertilite nedeni ile başvuran olgular oluşturmaktadır(11).

KS olgularında genel olarak azoospermi izlenmektedir. KS olgularında azoospermi nedeni olarak ekstra X kromozomu reaktivasyonuna bağlı germ hücre kaybı veya Sertoli-germ hücresi bağlantısı sorunlarının patofizyolojiye neden olduğu ileri sürülmektedir (35). Azoospermi dışında Kriptoospermi vakası bildirilmiş ve ilk olarak 1970'lerde Foss ve arkadaşları klasik olguların ejakülatında da mozaik vakalarda olduğu gibi motil sperm varlığını göstermişlerdir (36). İnfertilite nedeni azoospermi olan vakalarda, testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ameliyatları ile elde edilen spermatozoa hücrelerinin intrasitoplazmik

sperm enjeksiyonu (ICSI) için kullanılmasının tanımlanmasından çok kısa bir süre sonra Tournaye ve arkadaşları KS'li olgularda da TESE ile spermatozoa elde etmişlerdir (37).

KS vakalarının testis doku örnekleri histopatolojik olarak değerlendirildiğinde yaygın hiyalinize seminifer tübüller ve hiperplazik Leydig hücreleri izlenirken nadiren komplet spermatogenezin olduğu seminifer tübüller de gözlenmiştir. Bu değişiklikler ilerleyen yaşla birlikte artış göstermektedir. Abortus materyalleri üzerinde yapılan çalışmalarda seminifer tübüllerde germ hücre sayısında azalma bildirilmekte, farklı yayınlarda da histopatolojik hasarın 2 yaşından sonra başladığı ileri sürülmektedir (18,23,35).

KS doku histopatolojisinin geleneksel olarak komplet germ hücre aplazisi nedeni ile azospermi ve sonuçta komplet infertilite olarak bilinmesine karşın, embriyolojinin gelişmesi ve doku inceleme yöntemlerinin ilerlemesi sonucu artık bu vakalarda total germ hücre yokluğunun kural olmadığı bilinmektedir. Bazı hastalarda spermatogenezis odağı olabilmekte ve bu hastalar son yıllarda geliştirilen mikroskop altında testisten sperm elde edilmesi, TESE ve ICSI gibi yöntemlerle çocuk sahibi olabilmektedir (38).

Shlegel ve ark. NOA vakalarında ameliyatlar ile sperm eldesini öngörecekt faktörleri incelemişlerdir. Serum gonadotropinleri, FSH değeri, testis fonksiyonları hakkında fikir verse de başarılı bir mikrotese ameliyatının sperm eldesi sonucunu öngörememektedir. Bazı çalışmalarda birden fazla faktörün ortak kullanıldığı prediktif ölçütler kullanıldığında serum gonadotropin düzeylerinin de anlamlı olduğu görülmüştür (39-42). Bir başka ölçüt olarak serum inhibin B düzeylerinin, FSH değerini ölçüt olarak bildiren çalışmalar kadar tek



başına prediktif olmadığı tespit edilmiştir. Aynı şekilde inhibin B düzeyleri de diğer parametrelerle birlikte kombine edildiğinde istatistiki olarak anlamlıdır (39,43).

FSH, hipotalamustan gelen GnRH uyarısı sonrası pitüiter bezde üretilen glikoproteindir. Testiste sertoli hücrelerine bağlanarak inhibin ve aktivin hormonlarının üretilmesi sonrası germ hücre gelişiminin ilerlemesinden sorumludur. Germ hücre maturasyondaki bu rolü sebebiyle testisten sperm eldesi ameliyatlarında FSH düzeylerinin testisten spermatozoa eldesi için prediktif olabileceği düşünülmüştür. Serum FSH düzeyleri yüksek olan vakalarda TESE ile sperm eldesi oranlarının düşük olduğu bildirilmiştir (43,44,45). Histopatolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, gonadotropin düzeyleri normal olan azospermik vakalarda, sperm eldesi ameliyatlarından önce verilen rekombinen FSH tedavileri sonrasında serum FSH değerleri değişmemesine rağmen, ameliyatlar ile sperm eldesi oranlarının 2 kat arttığı da bildirilmiştir (39). Sonuç olarak literatürde, pre-op serum FSH düzeylerinin TESE ve diğer sperm eldesi yöntemlerinde prediktif değeri hala tartışmalıdır. Yine Schlegel ve ark. çalışmalarında yüksek FSH'lı hastaların sperm elde oranlarının düşük FSH'lı hastalara göre daha iyi olduğunu bildiren bir çalışma da sunmuşlardır (46,47). Bu çalışmalarında normal serum FSH'lı NOA vakalarında düşük sperm eldesi sonucuna ulaşmışlar, histopatolojik olarak yaygın tek tip maturasyon arresti görüldüğünü bildirmişlerdir. Yüksek FSH'lı hastalarda testis içinde odaksal çalışma alanları olup başarılı sperm eldesi sonuçlarının alınabileceği bildirilmektedir (46,48,49). Testis hacmi ile konvansiyonel tese yöntemi sonuçları arasında pozitif korelasyon olduğunu bildiren yayınlar olmakla birlikte (43) mikroTESE ile birlikte her testis hacminde başarılı sonuçlar alınmaktadır, prediktif değildir (48).

KS hastalarının kan FSH ve LH değerleri yüksek görülmektedir. LH ve FSH değerleri vakaların ancak %4'ünde normal sınırdadır. Leydig hücre hiperplazisi ile pitüiter salgı artmakta, artan gonadotropin seviyeleri neticesinde germ hücre hasarı ve hipogonadizm ile sonuçlanmaktadır. Çoğu vakada testosteron seviyesi normal olmakla birlikte LH seviyeleri yükselmektedir. Estradiol gibi diğer bazı moleküller LH yükselmesine sebep olmaktadır. Gonadotropin seviyelerindeki bu yüksekliğin hastalığın uzun süreli öyküsünden kaynaklandığı bildirilmektedir (50).

## **MATERYAL ve METOD**

Bu çalışmada mozaik olmayan KS'lu 49 hastanın mikrodiseksiyon ile testisten sperm eldesi (mikro-TESE) ameliyatları ile sperm eldeleri ve yardımla üreme yöntemleri, intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) sonuçları incelenmiştir. 2002-2014 yılları arasında 49 KS vakası ZKEAH (Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi) nde tespit edilmiştir. Tüm vakaların semen analiz sonuçları (WHO) kriterlerine göre azospermik olarak tespit edilmiştir. Vakaların testis hacimleri, kan FSH, LH ve total testosteron seviyeleri ölçülmüştür. Kan örnekleri sabah açlık 08:00 - 10:00 saatleri arasında alınmıştır. Vakaların karyotip analizleri periferal kan örneğinde lenfosit metafaz analizi ile genetik laboratuvarınca yapılmıştır. Dış genital organ muayenelerinde inmemiş testis (kriptoorşidizm), hipospadias ve diğer doğumsal ürogenital anomaliler varlığı mevcudiyeti ve yanı sıra varikosel mevcudiyetine bakılmıştır. Testis hacimleri orşidometreyle ölçülmüştür. Kadın faktörü olan vakalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Testis biyopsisi öncesinde herhangi bir gonadotropin tedavisi uygulanmamıştır. Medikal tedavi alan

hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir ve mikro-TESE ameliyatları aynı cerrah tarafından yapılmıştır.

Uygun temizlik ve cerrahi alan örtümünden sonra skrotuma 3cm'lik kesi ile tunica vaginalis'e ulaşılmıştır. Tunica albuginea'da ekvatoryal kesi sonrası testis parankimi 20-25X cerrahi mikroskop altında intratestiküler disseksiyonla taranmıştır. Subtunical kan dolaşımı korunmuş, kanamalar için bipolar koter kullanılmıştır. Dilate ve opak görülen seminifer tübüllerde spermatogenez varlığı öngörülerek mikropensetlerle toplanmıştır. Sperm bulunamaması durumunda işlem kontralateral (diğer testiste) uygulanmıştır. Örnekler yardımcı üreme laboratuvarında incelenmiş spermatozoa görüldüğü bildirildiğinde işlem sonlandırılmıştır. Doku kaybını önlemek açısından sadece spermatozoa görülemeyen vakalarda histopatolojik inceleme için Bouine solusyonuna örnek alınmıştır. Tunica 5-0 prolene stür ile skrotum katları ve cilt 5-0 çabuk emilebilir stür materyali ile kapatılmıştır (Şekil 4).

Yardımcı üreme laboratuvarında elde edilen spermatozoalar mikroenjeksiyon ile uygulanmış fertilizasyon 24 saat sonra 2PN (pronukleus) evresi görülmesi halinde kayıt altına alınmıştır. Oosit toplanmasının 3. Gününde embriyonun ultrason klavuzluğunda transferi yapılmıştır. Ultrason takibinde rahim içi gestasyonel sac (kese) görülmesi halinde gebelik kayıt haline alınmıştır.

## **İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Toplanan verilerin istatistiksel analizi için STATA MP Parallel Edition (Statistics/Data Analysis StataCorp Texas USA) sürüm 14.1 istatistik programı kullanıldı. Verilerde normal

dağılımı değerlendirmek için Shapiro-Wilk normalite testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde aritmetik ortalama±standart sapma (ss) kullanıldı. Verilerin normal dağılımı karşıladığı durumlarda, sürekli değişkenler için '*t testi*', kullanıldı. Devamlı değişkenler arası ilişkiyi değerlendirmek üzere Pearson'ın korelasyon yöntemi kullanıldı. Yapılan tüm testlerde  $p < 0,05$  istatistiksel anlamlı kabul edildi.

## **BULGULAR:**

Hastalarda ortalama yaş, FSH, LH, Testosteron ve Testis volüm değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Vakaların hepsinde FSH ve LH değeri normal sınırların üzerinde saptanmıştır. Hastaların % 22'sinde testosteron değeri normal sınırların altındadır. Ortalama FSH değeri sperm bulunan hastalarda sperm bulunamayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0,008$ ). İki grupta ortalama LH, Testosteron değerleri ve testis volümü arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 5)

Spermatozoa görülmeyen hastaların ( $n=31$ ) hepsinde mTESE sonrası histopatolojik incelemede Sertoli Cell Only olduğu saptanmıştır. Mikro-TESE ameliyatları ile 49 vakanın 18'inde (%37) spermatozoa bulunmuştur.

Yardımla üreme tedavisi ICSI sonrası 5 (%28) vakada gebelik görülmüştür. Artan spermatozoa ve doku örnekleri tekrarı gerekebilecek yardımcı üreme tedavisi için kriyoprezervasyon yöntemi ile saklanmıştır. Tüm vakalarda tek embriyo transferi yapılmıştır.

Toplamda fertilizasyon oranı, implantasyon oranı ve transfer edilen embriyo başına gebelik oranı sırasıyla %50 ( 9 / 18 ), % 9 ( 7 / 18) ve %55 ( 5 / 9) olarak tespit edilmiştir.

Yaş, FSH, LH, Testosteron ve testis volumü parametreleri ile yapılan Pearson korelasyon değerlendirmesinde sadece serum FSH ile testis hacmi arasında mTESE sonrası spermatazoa varlığı saptanan hastalarda istatistiksel anlamlı negatif korelasyon ( $r=-0,6$   $p=0,008$ ), spermatazoa varlığı saptanmayan hastalarda ise yaş ile serum FSH arasında pozitif korelasyon ( $r=0,57$ ,  $p=0,0007$ ) olduğu saptandı. Karşılaştırılan diğer parametreler arasında spermatazoa saptanan veya saptanmayan tüm hastalar arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 6).

## **TARTIŞMA:**

KS ilk kez 1942 yılında tanımlanmıştır (51). KS infertil erkeklerin %3'ünde, azospermik erkeklerin %11'inde görülmektedir (52-55). Yaklaşık %15 kadarı mozaik yapıdadır. Geçmişte total steril kabul edilen non mozaik Klinefelter vakaları, günümüzde testisten sperm eldesi ameliyatlarının artışı ve başarılı mikroenjeksiyon uygulamaları ile üreme potansiyeline kavuşmuştur. KS'li vakanın ejakülattaki spermi ile ICSI ve fertilizasyon ilk kez 1995 yılında Harari ve ark. Tarafından bildirilmiştir (56). 1996'da Tournaye ve ark. (36) KS'li hastada TESE ile sperm elde edildiğini bildirmiştir. 1997 Palermo ve ark. TESE ve ICSI ile ilk gebeliği ve doğumu bildirmişlerdir (57). Bunların ardından pek çok yardımcı üreme tedavileri sonucu bildirilmiştir (58,59). Literatürde özellikle mozaik KS vakalarının

ejakülattaki spermeleriyle gebelik bildirilmiştir (59,60). Yine bu vakaların testisten sperm eldesi sonuçları da mevcuttur. Westlander ve ark. (61) %21, Madgar ve ark (60) %45 oranında sperm eldesi bildirmişlerdir. Mikro TESE ameliyatları ile sperm eldesi oranları daha başarılı bildirilmektedir. Koga ve ark. %50 (55), Schiff ve ark. %72 (62) sperm elde edildiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki sperm eldesi oranı %37 olarak tespit edilmiştir.

Literatürde sperm eldesini predikte edecek pek çok faktör incelenmiş ancak herhangi birinin tek başına anlamlı ve standart olabileceği gösterilememiştir. Mikrodisseksiyon esnasında testis dokusunda seminifer tübüllerde sklerotik değişikliklerin görülmemesi sperm eldesi için pozitif olarak bildirilmiştir (63). Madgar ve ark. TESE öncesinde 6 ay süre ile hCG tedavisi uyguladıkları vakalarında sperm eldesi oranlarını olumlu bildirmişlerdir (53). 792 vakalık bir seride mikroTESE ameliyatları ile %60 oranında sperm bulunduğu bildirilmiştir (46).

KS'li vakalarda önemli bir konu da elde edilen spermle fertilizasyon sağlanması ve embriyo gelişiminin elde edilmesidir. Bu oranı Friedler ve ark. (46) %66, Ulug ve ark. (64) %54.2 olarak bildirmişlerdir. Aynı şekilde Friedler ve ark. (46) KS'li vakaların kriyoprezerve örneklerinin fertilizasyon oranını %58 olarak bildirmiştir, taze sperm örneğiyle fertilizasyon oranını ise %66 olarak belirtmişlerdir. Ulug ve ark. (64) embriyo başına gebelik oranını %27.2, Kahraman ve ark. (65) embriyo başına gebelik oranını %50 olarak bildirmiştir. Levron ve ark.(66) Embriyo başına gebelik oranını %50 olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızda bu oran tek embriyo transferi vakaları olmak üzere 5/9 (%55) olarak görülmektedir.

KS vakalarında yardımla üreme tedavileri sonrası önemli bir başka konu da muhtemel artmış kromozom anomalileri ve prenatal genetik tanı uygulamaları mevzusudur. KS vakalarının ejakülattaki spermatozoa örneklerinde artmış hyperhaploid seks kromozomlu sperm hücreleri bildirilmektedir(65-67). Bununla birlikte periferik kan örneğinin karyotipindeki kromozomal anomali oranı testis hücrelerinin kromozomal yapısını öngörmeye ya da spermatogenezin varlığını öngörmeye prediktif değildir (61,68). 47,XXY germ hücre serilerinin mayozu girip girmeyeceğini inceleyen yayınlar mevcuttur (66-69). Dolayısıyla mozaik olmayan 47,XXY KS vakalarının dokudan elde edilen sperm örnekleriyle sağlanan gebeliklerde genetik anomali artışı tam olarak dökümantasyon edilememiştir.

Staessen ve ark. (70) morfolojik olarak iyi kalitede olan embriyoların PGD ile incelenmesi ve implantasyon başarısını incelemişlerdir. Nadir sayıda zor bulunan spermatozoa ile elde edilen embriyoların PGD ile negatif etkilenmesi üzerinde tartışmalar olmuştur. Çalışmalarında bu konuda belirgin bir ispatları yoktur. Greco ve ark. (71) non mozaik KS vakalarında PGD ile embriyoda ve doğan 16 bebekte anormal bir karyotip görmemişlerdir. Lakin kesin bir bilgi oluşuncaya değin bu vaka gruplarına PGD ve genetik danışmanlığın verilmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

KS vakalarında mikrotese ameliyatları konusunda yine önemli bir konu da tekrarlayan ameliyatlar ve doku kaybını önlemek ve vakanın androjenik kapasitesi ile erektil fonksiyonunun korunmasıdır. Bu vakalarda mikro TESE ameliyatları sonrası 3-18 ay takiple testosteron seviyeleri %20-25 oranında düşmektedir. Dolayısıyla doku kaybına cerrahi esnasında dikkat etmek önemlidir (71).

Vernaev ve ark. çalışmalarında KS'lu hastalarında testisten sperm eldesi için prediktif faktörleri incelemişlerdir. Jinekomasti, testis hacmi, kan FSH ve Testosteron değerlerinin testisten sperm eldesini öngörmeye prediktif olarak başarılı olmadığı görülmüştür (72).

Histopatoloji tek başına başarılı bir mikrotese için prediktiftir. Lakin embriyoloji-androloji laboratuvarlarının gelişmesi ile tanısal histopatolojik incelemelerin gerekliliğinin azalması, testis hacimlerinin korunması gerekliliği sonucu prediktif rolü azalmaktadır (73). Testis hacminin tek başına mikrotese ameliyatlarında sperm eldesi konusunda yeterli bir prediktif faktör olmadığı da bildirilmiştir (74,75).

Azoospermik ve oligoasthenospermik vakada karyotip anomalilerinin yanısıra özellikle Y kromozom mikrodelsyonlarının da mikrotese ameliyatlarının sperm eldesi başarısını öngörmeye yeri vardır. AZFc delesyonlarının yüksek başarısı yanında AZFa ve b delesyonlarının negatif sonuçları prediktif değerdedir (76,77).

KS'nin mikro TESE ameliyatlarıyla sperm eldesi sonuçları neredeyse tüm NOA azoospermik vakalarının sperm eldesi sonuçlarıyla aynıdır. Dolayısıyla KS'nin tespiti tek başına sperm eldesi için prognostik faktördür (78).

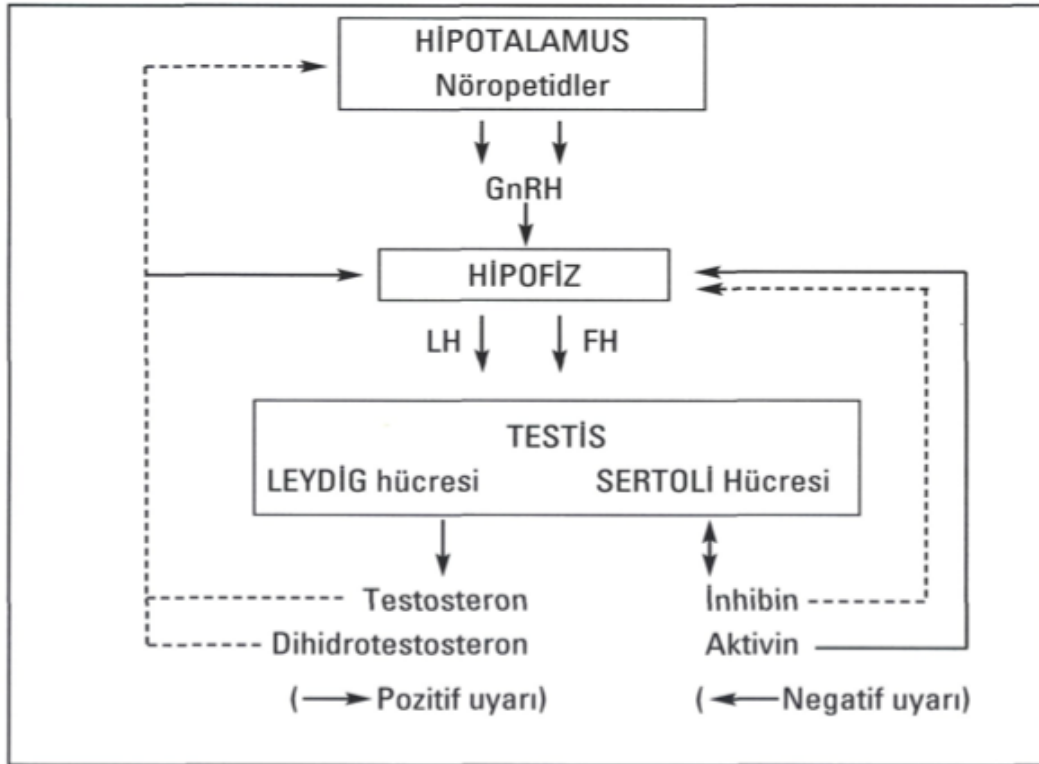
İleri erkek yaşının azalan gebelik oranları ile ilişkisi gösterilmiş olsa da mikroTESE ameliyatlarının sperm eldesi sonuçlarının predikte edecek sonucu bulunmamıştır. Kriptoorsidizm vakalarında da mikroTESE ameliyatlarıyla başarılı sperm eldesi görülmektedir. Predikte bulunmamıştır (79).



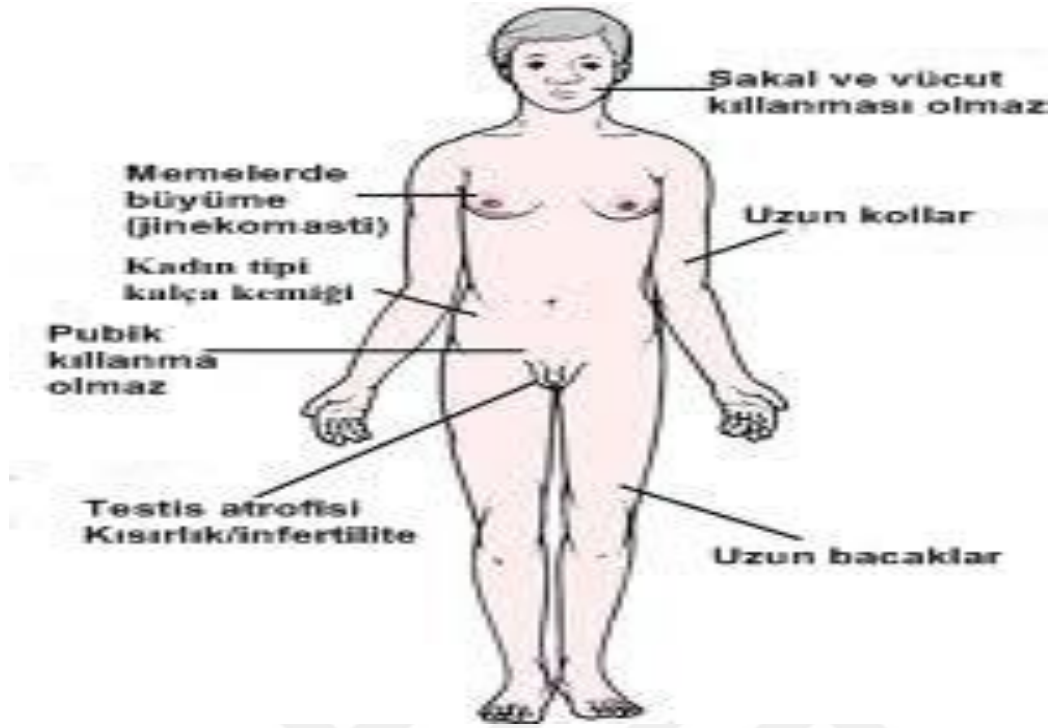
Çalışmalar, FSH değeri ile Testisten sperm eldesi başarıları konusunda karşıt bulgular bildirmektedir. NOA vakalarında FSH değeri 20 ve üzerinde ise mikro TESE ameliyatlarında sperm bulma başarı oranının düşük olduğu bildirilirken (45), özellikle Klinefelter hasta grubunun incelendiği vakalarda, yüksek FSH seviyelerinde dahi sperm elde edilebileceği gösterilmiştir (46). Yaptığımız çalışmada Ramasamy ve ark. nın bildirdiği gibi, yüksek FSH seviyelerinde de testisten başarıyla sperm elde edilebildiği, mikro TESE endikasyonunu değiştirmedeği tespit edilmiştir.

## **SONUÇ:**

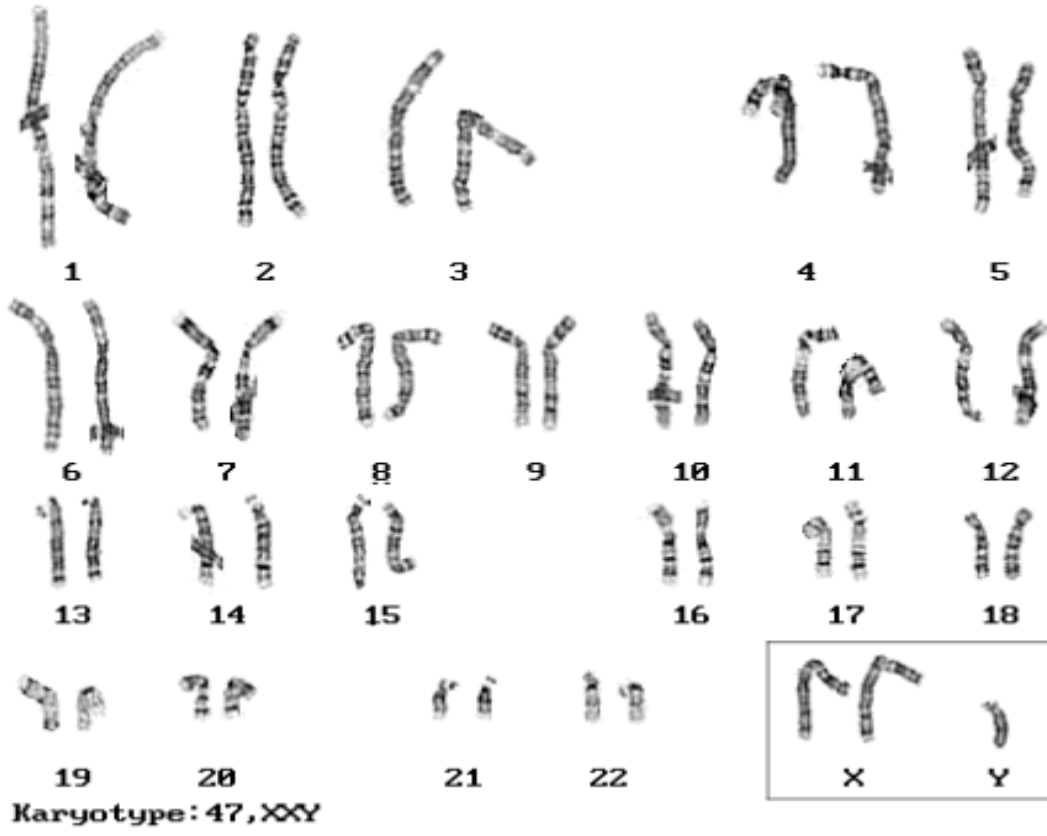
KS vakalarına mikro TESE-ICSI tedavileri önerilebilir. Pek çok kötü prognostik faktör, düşük testis hacmi, yüksek FSH ve/veya düşük testosteron seviyeleri mevcutken mikroTESE ameliyatları ile bu vakalarda sperm elde edilebilmektedir. KF hastalarında FSH yüksekliği mTESE için bir kontrendikasyon değildir.



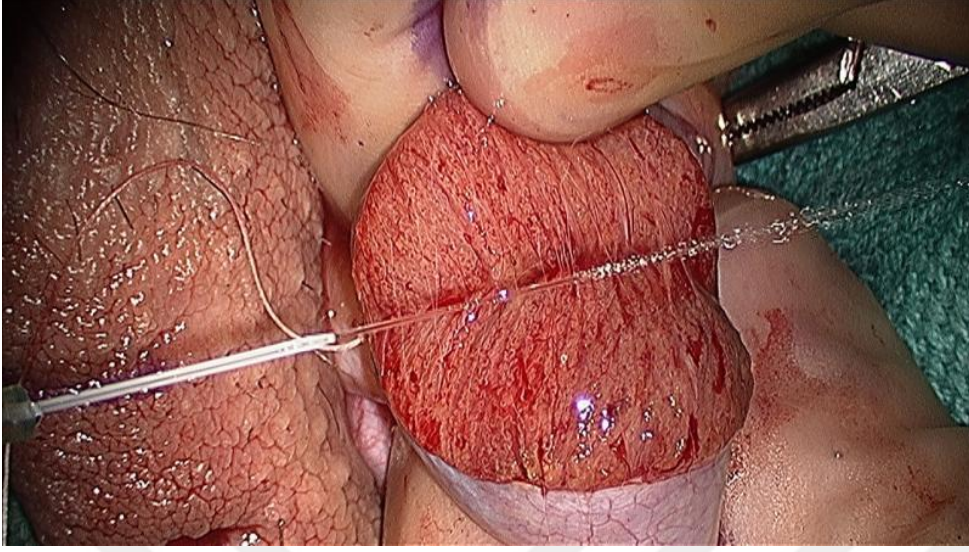
**Şekil 1** : Erkeklerde hipotalamo – hipofizer gonadal aks



**Şekil 2.** Klinefelter sendromlu hastanın fiziksel özellikleri



Şekil 3. KS Karyotip Analizi



**Şekil 4.** Testisten sperm eldesi

**Tablo1.Semen Analizi Kruger Kesin Kriterleri Dünya sağlık örgütü (WHO 2010)**

Parametre	En düşük Referans
Semen volumü (ml)	1.5
Sperm konsantrasyonu ( $10^6$ /ml)	15
Total sperm sayısı ( $10^6$ /ejakülat)	39
Progressive motilite (PR, %)	32
Total motilite (PR +NP, %)	40
Vitalite (canlı spermler, %)	58
Sperm morfolojisi (NF, %)	4
pH*	$\geq 7.2$
Lökosit* ( $10^6$ /ml)	$< 1$

*(WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen Fifth edition  
World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research 2010)*

**Tablo2.***Obstrüktif azospermiye yol açan nedenler*

Obstrüktif azospermiye yol açan nedenler :
Doğumsal ürogenital anomaliler, hipospadias vb.
Edinsel travmalar, iatrojenik-inguinal cerrahi, enfeksiyon
Seksüel fonksiyon bozukluğu, anejakülasyon, retrograd ejakülasyon
Seminal vesikül, vas deferens, epididimin doğumsal anomalileri ve/veya yokluğu

*(Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ. Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi. Türk Androloji Derneği; 2004. p. 161, 232,235.)*

**Tablo3.***Non obstrüktif azospermiye yol açan nedenler*

Anorşi
Edinsel testis hasarı
Testis torsiyonu
Klinefelter sendromu
Germ hücre aplazisi
Fokal hipospermatogenezle birlikte germ hücre aplazisi
Maturasyon duraklaması
Orşit
Radyasyon
Varikozel
Eksojen Faktörler (Gonadotoksin ajanlar, ısı vb.)
Sistemik hastalıklar (Karaciğer sirozu, böbrek yetmezliği vb.)
Testis Tümörleri
İdiyopatik nedenler

*(Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ. Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi. Türk Androloji Derneği; 2004. p. 161, 232,235.)*



**Tablo 4.** Azoospermik ve oligospermik infertil erkeklerde kromozomal anomali oranı

	İnfertil erkek	Erkek yenidoğan
Kromozomal anomali	% 5.8	% 0.38
Seks kromozomal anomali	% 4.2	% 0.14
Otozomal kromozomal anomali	% 1.5	% 0.25

(Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I: Cytogenetics of infertile men. Hum Reprod. 1996 Dec; 11 Suppl 4: 1-24; discussion 25-26.

)

**Tablo 5.** *KF'li hastaların yaş ve serum gonadotropik hormon düzeyleri*

	Tüm grup (n=49)	mTESE'de Sperm bulunan hastalar (n=18)	mTESE'de Sperm bulunmayan hastalar (n=31)	p
YAŞ (yıl), Ortalama±SS	34±4.9	34±4.9	34±4.6	1,0
FSH, mIU/ml Ortalama±SS	40.3±9,9	45,1±12	37,5±7,3	0,008
LH, mIU/ml Ortalama±SS	21.1±4.3	22±5,4	20,5±3,3	0,23
Testosteron, ng/ml Ortalama±SS	5.1±2,4	5,7±2,7	4,8±2,3	0,2
Testis volümü, ml, Ortalama±SS	3.2±0,9	3,4±0,9	3±0,8	0,1

**TABLO –6:** Hastalarda değişik parametrelerin Pearson korelasyon ile değerlendirilmesi

Çalışma Parametreleri	Spermatazoa Yok r, (p)	Spermatazoa Var r, (p)
Yaş-FSH	0,577 (p=0,001)	0,38 (p=0,12)
Yaş-LH	-0,13 (p=0,48)	-0,12 (p=0,63)
Yaş-Testosteron	0,14 (p=0,43)	0,28 (p=0,25)
Yaş-Testis Vol	-0,16 (p=0,38)	-0,18 (p=0,46)
FSH-LH	0,38 (p=0,11)	0,27 (p=0,26)
FSH-Testosteron	0,28 (p=0,25)	0,25 (p=0,30)
FSH-Testis Vol	-0,18 (p=0,46)	-0,60 (p=0,008)
LH-Testosteron	0,19 (p=0,17)	-0,17 (p=0,50)
LH-Testis Vol	-0,16 (p=0,27)	0,14 (p=0,56)
Testosteron – Testis Vol	-0,16 (p=0,25)	-0,38 (p=0,12)

## KAYNAKLAR

1. Irvine DS. Epidemiology and aetiology of male infertility. Hum Reprod 1998;13 Suppl 1:33-44.
2. Sabanegh EJ, Agarwal A. Male infertility. In: Campbell MF, Walsh PC, Wein AJ, editor. Campbell-Walsh urology. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p. 616-47.
3. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen Fifth edition World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research 2010.
4. de Kretser DM, Meihardt A, Meehan T, et al: The roles of inhibin related peptides in gonadal function. Mol Cell Endocrinol 2000;161:43-46.
5. Kadioğlu A, Çayan S, Semerci B, Orhan İ. Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi. Türk Androloji Derneği; 2004. p. 161, 232,235.
6. Johnson MD: Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. Fertil Steril 1998; 70:397.
7. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I: Gytogenetics of infertile men. Hum Reprod. 1996 Dec; 11 Suppl 4: 1-24; discussion 25-26.

8. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-Leydigism and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 1942; 2:615-627.
9. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia aspermatogenesis without A-Leydigism and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1942;2:615-27.
10. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature*. 1959 Jan 31;183(4657):302-3.
11. Başar M, Alkan E. Çocukluktan erişkinliğe Klinefelter sendromlu erkeğe sistemik bakış. *Erkek Üreme Sağlığı. Türk Androloji Derneği Bülteni*, 2009, İstanbul.
12. Host C, Skakkebaek A, Groth AK, Bojesen A. The role of hypogonadism in Klinefelter syndrome. *Asian J of And*. 2014 Jan 16;185-191.
13. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Feb;88(2):622-6.
14. Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH, Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1254-60.
15. Bojesen A, Juul S, Birkebaek N, Gravholt CH. Increased mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug;89(8):3830-4.

16. Swerdlow AJ, Higgins CD, Schoemaker MJ, Wright AF, Jacobs PA; United Kingdom Clinical Cytogenetics Group. Mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Dec;90(12):6516-22.
17. 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.
18. Aksglaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol.* 2013 Mar 15;168(4):R67-76.
19. 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 Apr;96(4):E746-53.
20. Ratcliffe SG. The sexual development of boys with the chromosome constitution 47,XXY (Klinefelter's syndrome). *Clin Endocrinol Metab.* 1982 Nov;11(3):703-16.
21. 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. Epub 2005 Aug 3.
22. Wikström AM, Raivio T, Hadziselimovic F, Wikström S, Tuuri T, Dunkel L. Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May;89(5):2263-70.
23. Wikström AM, Dunkel L. Testicular function in Klinefelter syndrome. *Horm Res.* 2008;69(6):317-26.
24. Lahlou N, Fennoy I, Ross JL, Bouvattier C, Roger M. Clinical and hormonal

status of infants with nonmosaic XXY karyotype. *Acta Paediatr.* 2011 Jun;100(6):824-9.

25. Wikström AM, Bay K, Hero M, Andersson AM, Dunkel L. Serum insulinlike factor 3 levels during puberty in healthy boys and boys with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4705-8. Epub 2006 Aug 22.

26. Lahlou N, Fennoy I, Carel JC, Roger M. Inhibin B and anti-Müllerian hormone, but not testosterone levels, are normal in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Apr;89(4):1864-8.

27. Wang C, Baker HW, Burger HG, De Kretser DM, Hudson B. Hormonal studies in Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1975;4:399-411.

28. Peynirci H, Ertürk E. *KS. Turk Jem* 2013; 17: 63-7

29. Pacenza N, Pasqualini T, Gottlieb S, Knoblovits P, Costanzo PR, Stewart Usher J, Rey RA, Martínez MP, Aszpis S. Clinical Presentation of Klinefelter's Syndrome: Differences According to Age. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:324835. doi: 10.1155/2012/324835. Epub 2012 Jan 12.

30. Kamischke A, Baumgardt A, Horst J, Nieschlag E. Clinical and diagnostic features of patients with suspected Klinefelter syndrome. *J Androl* 2003;24:41-8.

31. Wattendorf DJ, Muenke M. Klinefelter syndrome. *Am Fam Physician.* 2005 Dec 1;72(11):2259-62.

32. Sokol RZ. It's not all about the testes: medical issues in Klinefelter patients. *Fertil Steril* 2012;98:261-265.

33. Rovet J, Netley C, Keenan M, Bailey J, Stewart D. The psychoeducational profile of boys with Klinefelter syndrome. *J Learn Disabil.* 1996 Mar;29(2):180-96.

34. Samango-Sprouse C. Expansion of the phenotypic profile of the young child with XXY. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010 Dec;8 Suppl 1:160-8.
35. Aksglaede L, Wikström AM, Rajpert-De Meyts E, Dunkel L, Skakkebaek NE, Juul A. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006 Jan-Feb;12(1):39-48.
36. Foss GL, Lewis FJ. A study of four cases with Klinefelter's syndrome, showing motile spermatozoa in their ejaculates. *J Reprod Fertil.* 1971 Jun;25(3):401-8.
37. Tournaye H, Staessen C, Liebaers I, Van Assche E, Devroey P, Bonduelle M, Van Steirteghem A. Testicular sperm recovery in nine 47,XXY Klinefelter patients. *Hum Reprod.* 1996 Aug;11(8):1644-9.
38. Denschlag D, Tempfer C, Kunze M, Wolff G, Keck C. Assisted reproductive techniques in patients with Klinefelter syndrome: a critical review. *Fertil Steril.* 2004 Oct;82: 775-9.
39. George JW, Dille EA, Heckert LL: Current concepts of follicle-stimulating hormone receptor gene regulation. *Biol Reprod* 2011, 84(1):7–17.
40. Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Takao T, Fujita K, Koga M, Takeyama M, Fujioka H, Okuyama A: Prediction of successful outcome of microdissection testicular sperm extraction in men with idiopathic nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2004, 172(5 Pt 1):1944–1947.
41. Seo JT, Ko WJ: Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non obstructive azoospermia patients. *Int J Androl* 2001, 24(5):306–310.



42. Ezeh UI, Taub NA, Moore HD, Cooke ID: Establishment of predictive variables associated with testicular sperm retrieval in men with nonobstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1999, 14(4):1005–1012.
43. Mitchell V, Robin G, Boitrelle F, Massart P, Marchetti C, Marcelli F, Rigot JM: Correlation between testicular sperm extraction outcomes and clinical, endocrine and testicular histology parameters in 120 azoospermic men with normal serum FSH levels. *Int J Androl* 2011, 34(4):299–305.
44. Boitrelle F, Robin G, Marcelli F, Albert M, Leroy-Martin B, Dewailly D, Rigot JM, Mitchell V: A predictive score for testicular sperm extraction quality and surgical ICSI outcome in non-obstructive azoospermia: a retrospective study. *Hum Reprod* 2011, 26(12):3215–3221.
45. Zitzmann M, Nordhoff V, von Schonfeld V, Nordsiek-Mengede A, Kliesch S, Schuring AN, Luetjens CM, Kamischke A, Cooper T, Simoni M, Nieschlag E: Elevated follicle-stimulating hormone levels and the chances for azoospermic men to become fathers after retrieval of elongated spermatids from cryopreserved testicular tissue. *Fertil Steril* 2006, 86(2):339–347
46. Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, Rosenwaks Z, Palermo GD, Schlegel PN: High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2009, 92(2):590–593.
47. Jezek D, Knuth UA, Schulze W: Successful testicular sperm extraction (TESE) in spite of high serum follicle stimulating hormone and azoospermia: correlation between testicular

morphology, TESE results, semen analysis and serum hormone values in 103 infertile men.

Hum Reprod 1998, 13(5):1230–1234.

48. Chen CS, Chu SH, Lai YM, Wang ML, Chan PR: Reconsideration of testicular biopsy and follicle-stimulating hormone measurement in the era of intracytoplasmic sperm injection for non-obstructive azoospermia? Hum Reprod 1996, 11(10):2176–2179.

49. Silber SJ, van Steirteghem A, Nagy Z, Liu J, Tournaye H, Devroey P: Normal pregnancies resulting from testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection for azoospermia due to maturation arrest. Fertil Steril 1996, 66(1):110–117.

50. Moheb M, Abdel-Razic, Ibrahim A, Abdel-Hamid, Ezzat E. Further Evidence of the Clinical, Hormonal, and Genetic Heterogeneity of Klinefelter Syndrome: A Study of 216 Infertile Egyptian Patients. J of And. 2012, 33:441–448.

51. Guichaoua MR, Delafontaine D, Noel B, Luciani JM. Male infertility of chromosomal origin. Contracept Fertil Sex. 1993; 21(2): 113-121.

52. 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. Fertil Steril. 2002; 77(6): 1167-1169.

53. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84(10): 3666-3672.

54. Chiang HS, Wei HJ, Chen YT. Genetic screening for patients with azoospermia and severe oligo-asthenospermia. Int J Androl. 2000; 23 Suppl 2: 20-25.

55. Harari O, Bourne H, Baker G, Gronow M, Johnston I. High fertilization rate with intracytoplasmic sperm injection in mosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril.* 1995; 63(1): 182-184.
56. Palermo GP, Schelegel PN, Sills ES, 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): 588-590.
57. Hinney B, Guttenbach M, Schmid M, Engel W, Michelmann HW. Pregnancy after intracytoplasmic sperm injection with sperm from a man with a 47,XXY Klinefelter's karyotype. *Fertil Steril.* 1997; 68(4): 718-720.
58. Bourne H, Stern K, Clarke G, Pertile M, Speirs A, Baker HW. Delivery of normal twins following the intracytoplasmic injection of spermatozoa from a patient with 47,XXY Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod.* 1997; 12(11): 2447- 2450.
59. Bourne H, Stern K, Clarke G, Pertile M, Speirs A, Baker HW. Delivery of normal twins following the intracytoplasmic injection of spermatozoa from a patient with 47,XXY Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod.* 1997; 12(11): 2447- 2450.
60. Cruger D, Toft B, Agerholm I, Fedder J, Hald F, Bruun-Petersen G. Birth of a healthy girl after ICSI with ejaculated spermatozoa from a man with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod.* 2001; 16(9): 1909-1911.
61. 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): 1102-1105.

62. 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): 6263-6267.
63. Koga M, Tsujimura A, Takeyama M, Kiuchi H, Takao T, Miyagawa Y, et al. Clinical comparison of successful and failed microdissection testicular sperm extraction in patients with nonmosaic Klinefelter syndrome. *Urology.* 2007; 70(2): 341-345.
64. Ulug U, Bener F, Akman MA, Bahceci M. Partners of men with Klinefelter syndrome can benefit from assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 2003; 80(4): 903-906.
65. Kahraman S, Findikli N, Berkil H, Bakircioglu E, Donmez E, Sertyel S, et al. Results of preimplantation genetic diagnosis in patients with Klinefelter's syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2003; 7(3): 346-352.
66. Levron J, Aviram-Goldring A, Madgar I, Raviv G, Barkai G, Dor J. Sperm chromosome analysis and outcome of IVF in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril.* 2000; 74(5): 925-929.
67. Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, Stella M, Scandellari C. High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(1): 203-205.
68. Ron-el R, Friedler S, Strassburger D, Komarovsky D, Schachter M, Raziel A. Birth of a healthy neonate following the intracytoplasmic injection of testicular spermatozoa from a patient with Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod.* 1999; 14(2): 368-370.
69. Lim AS, Fong Y, Yu SL. Estimate of sex chromosome disomy and diploidy rates in a 47,XXY/46,XY mosaic Klinefelter patient. *Hum Genet.* 1999; 104(5): 405-409.

70. Staessen C, Tournay H, Van Assche E, Michiels A, Van Landuyt L, Devroey P, et al. PD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update*. 2003; 9(4): 319-330.
71. 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. *Hum Reprod*. 2013; 28(5): 1155-1160.
72. V.Vernaeve, C.Staessen, G.Verheyen, A.Van Steirteghem, P.Devroey and H.Tournaye. Can biological or clinical parameters predict testicular sperm recovery in 47,XXY Klinefelter's syndrome Patients. *Hum Rep*. 2004, 19(5): 1135-1139.
73. Su LM, Palermo GD, Goldstein M, Veeck LL, Rosenwaks Z, Schlegel PN: Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia: testicular histology can predict success of sperm retrieval. *J Urol* 1999, 161(1):112–116.
74. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, Silber S: Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995, 10(6):1457–1460.
75. Ramasamy R, Padilla WO, Osterberg EC, Srivastava A, Reifsnyder JE, Niederberger C, Schlegel PN: A comparison of models for predicting sperm retrieval before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2013, 189(2):638 642.
76. Schlegel PN: Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999, 14(1):131–135.

77. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN: Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod* 2003, 18(8):1660–1665.

78. 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. *Hum Reprod* 2001,16(12):2616–2620.

Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol* 2009, 182(3):1108–1113.

79. Raman JD, Schlegel PN: Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection is successful for the treatment of nonobstructive azoospermia associated with cryptorchidism. *J Urol* 2003, 170(4 Pt 1):1287–1290.



Sağlık Bakanlığı

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
İstanbul İli Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği  
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi



02/03/15

İlgili makama,

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Klinik Embriyoloji Yüksek Lisans Programında öğrenci olarak yer alan Ayça Ayçiçek'in 'Klinefelter sendromlu hastalarda serum gonadotropik hormon düzeylerinin, fertilitenin öngörülmesindeki ve testisten sperm eldesi ile yardımla üreme tedavilerinde prognostik önemi' isimli tez araştırması hastanemiz bünyesinde tedavi görmüş Klinefelter sendromlu hastaların serum değerlerini inceleyerek yürütülecektir. Bu veri paylaşımı merkezimizin işleyişi ve etik açısından bir sakınca içermemektedir ve yürütülmesinde sakınca yoktur.

Bilgilerinize arz ederim.

Uzm.Dr. Abdullah Arman ÖZDEMİR

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ZEYNEP KAMIL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
Uroloji Doktoru  
Op. Dr. A. Arman ÖZDEMİR  
Dip. Tes. No: 87227  
Uroloji Uzmanı

