

Klinefelter Sendromlu ve Normal Karyotipli Non-Obstruktif Azospermik Hastaların *in vitro* Fertilizasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi

To Evaluate *in vitro* Fertilisation Results of Klinefelter Syndrome and Normal Karyotype Infertile Men with Non-Obstructive Azospermia

Seyhan Gümüşlü¹, Deniz Ercan¹, Esra Karabay¹, İsmail Güler¹, Ahmet Erdem¹, Nuray Bozkurt¹, Mesut Öktem¹, Mehmet Erdem¹, Mehmet Ali Ergün², Esra Tuğ², Onur Karabacak¹

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı , Ankara, Türkiye

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı , Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Klinefelter Sendromlu (KFS) ile normal karyotipli non-obstruktif azospermik (NOA) infertil hastalarımızın testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile elde edilen spermatozolarla yapılan IVF işlemlerinin sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Yöntem: TESE yapılmış 23 KFS'li ve 51 normal karyotipli NOA infertil hasta incelendi. Periferik kanda karyotip analizlerine göre KFS'li ve normal karyotipli NOA olarak iki gruba ayrılmıştır. İki grup yaş, hormon değerleri, TESE' de sperm elde etme, klinik gebelik ve canlı doğum oranları bakımından karşılaştırılmıştır. KFS ve kontrol grubu arasında ortalama erkek yaşı ve kadın yaşı, infertilite süreleri ve deneme sayıları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ve benzer gruplardır.

Bulgular: KFS grubunda kontrol grubuna göre foliküler uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) (p:0.05,P:0.06), kontrol grubunda ise KFS gruba göre klinik gebelik ve canlı doğum istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Sonuç: KFS ve kontrol grupları arasında testiküler sperm elde etme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, klinik gebelik ve canlı doğum kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksektir.

Anahtar Sözcükler: Klinefelter Sendromu, TESE, klinik gebelik

Geliş Tarihi: 08.05.2019

Kabul Tarihi: 06.12.2019

ABSTRACT

Purpose:To compare IVF results of Klinefelter Syndrome (KFS) with normal karyotype infertile men with non-obstructive azoospermia (NOA).

Methods: We examined the data of 23 KFS and 51 normal karyotype infertile men with non-obstructive azoospermia, who have undergone TESE (Testicular sperm extraction) according to age, hormone profile, sperm recovery rate, clinical pregnancy and live birth. There were no significant differences between KFS and control groups by the means of age of men and women; duration of infertility; number of IVF trials.

Results: We found follicular stimulation hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) were significantly higher (P:0.05, P:0.06) in KFS group than control group. On the other hand, clinical pregnancy and live birth rate were significantly higher in control group (P:0.00).

Conclusion: These results demonstrate that there is a no significant difference with sperm recovery rate between KFS and NOA groups. Clinical pregnancy and live birth rate were significantly higher in control group than KFS group.

Key Words: Klinefelter Syndrome, TESE, clinical pregnancy

Received: 05.08.2019

Accepted: 12.06.2019

ORCID ID: S.G. 0000-0003-4080-5359, E.K.0000-0003-3722-940X, D.E. 0000-0001-9823-4208, İ.G.0000-0002-8098-2483, A.E.0000-0001-9944-6894, N.B0000-0002-1107-9629, M.Ö.0000-0002-5555-8189, M.E.0000-0002-1939-7138, M.A.E. 0000-0001-9696-0433, E.T.0000-0002-2408-5294, O.K.0000-0003-4698-7624

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Seyhan Gumuslu, PhD Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yardımla Üreme Teknikleri Merkezi ankara, Türkiye E-posta: seyhan.gumuslu@hotmail.com

©Telif Hakkı 2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2020.135>

GİRİŞ

Klinefelter sendromu (KFS), cinsiyet kromozomu dağılımı ile ilişkili erkeklerde görülen genetik bir hastalıktır. Toplumda görülme sıklığı % 0.1-0.2' dir. KFS'li hastaların % 80 'nini klasik tip olarak adlandırılan 47,XXY formu , geri kalan % 20' sini ise 46,XY/47,XXY mozaik formu oluşturmaktadır. KFS, erkekte en sık görülen cinsiyet kromozom bozukluğudur (1).

KFS'nin tipik klinik özellikleri farklı seviyelerde hipogonadizm bulguları, atrofik testisler ve jinekomastidir. Testosteron seviyeleri çok düşük olmamasına rağmen serum folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyesi normalin üzerindedir. Kesin tanı periferik kandaki lenfositlerden yapılan kromozomal analizi ile konulur (2). Azospermik erkeklerin %11'inin ve infertil erkeklerin %3'ünün etyolojisinde KFS' nin rol oynadığı saptanmıştır (3).

KFS'li çocukların fizik muayene özellikleri ve gelişim özellikleri çoğunlukla normal çocuklarla aynı gibi olsa da, KFS'li çocukların penis boyutları ve testis volümlerinin daha küçük olduğu ve boylarının yaşlarına göre daha uzun olduğu saptanmıştır (2). KFS' li çocuklarda görülebilen diğer bir özellik öğrenme ve algılama sorunlarıdır. Kromozom anormallik derecesi ile paralel olarak bu sorunlar artmaktadır (4). Ergenlikte, sekonder cinsiyet karakterleri gelişimi; aksiller-pubik kıllanma, penis boyutu, kas kitlesi, sakal bıyık gelişimi, ses değişimleri normal şekilde gelişir. Ancak testosteron seviyesinin beklenenden az olması nedeniyle hastaların boyu yaşlarına göre daha uzundur (5).

KFS'nin tipik klinik özellikleri farklı seviyelerde hipogonadizm bulguları, atrofik testisler ve jinekomastidir. Testosteron seviyeleri çok düşük olmamasına rağmen serum folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyesi normalin üzerindedir. Kesin tanı periferik kandaki lenfositlerden yapılan kromozom analizi ile konulur (2). Azospermik erkeklerin %11'inin ve infertil erkeklerin %3'ünün klinik özelliği testis hacminin küçük olmasıdır.

Mozaik KFS' li olgularda, fazladan X kromozomunun bulunduğu dokuya bağlı olarak değişken ve klasik tipe göre daha az şiddetli fenotipik özellikler rastlanmaktadır. En sık 47,XXY/46,XY mozaik formu ile karşılaşılır. Hastalarda çeşitli seviyelerde klinik belirti olabileceği gibi, hiçbir klinik belirti göstermeyen olgular da vardır. Sadece oligospermi veya infertilite sorunu ile tanı alabilirler (5). Mozaik formların %14 ila % 61'inde testis dokusunda normal XY karyotipi bulunması nedeniyle spermatogenez ve fertilitenin korunduğu gösterilmiştir (6).

Serum FSH yüksekliği hemen tüm KFS' li hastalarda görülmektedir (7). KFS'li hastalarda serum östradiol seviyelerinin de hafif düzeyde arttığı gösterilmiştir. KFS'li hastaların hemen tamamında görülen diğer bir laboratuvar bulgusu sperm sayısındaki ciddi seviyede azalmadır. Hastaların çoğunda ejakülasyon normal olurken, ejakülatta nadiren sperm görülür. Mozaik formlarda sperm görülme olasılığı daha fazladır. Testislerin histolojisinde seminifer tubül fibrozisi görülmektedir (8). Nadir olarak ejakülatta spermatazoa bulunan KFS'li hastalarda gonadotropin tedavileri ile hamilelikler bildirilmiştir. Ancak hastaların çoğunluğu azospermik olduğundan spontan veya gonadotropin tedavisi ile fertilizasyon mümkün değildir. Uygulanan bazı yardımcı üreme teknikleri ile KFS'li hastalarda fertilizasyon sağlanabilmektedir. Bu amaçla testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) adı verilen yöntem ile testis dokusundan izole edilen sperm ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) adı verilen yöntemle yumurtaya enjekte edilerek fertilizasyon sağlanmaktadır. Yayınlarda KFS'li hastalardan TESE yöntemi ile sperm ekstraksiyonu olasılığı % 40-50 arasında, ICSI sonrası hamilelik olasılığı % 20-25 arasında bildirilmektedir (9). KFS'li babadan olan bebeklerde çoğunlukla normal karyotip olduğu tespit edilmiştir. Ancak yapılan araştırmalarda bu bebeklerde kromozomal hiperploidi oranları daha yüksek bulunmuştur (10). Teknik imkanları olan merkezlerde implantasyon öncesi genetik analiz yapılması önerilmektedir.

Genel olarak infertil olarak bilinen KFS'li azospermik hastalarda yardımcı üreme teknikleri kullanılarak gebelik sağlanabilmektedir. Bu çalışmada merkezimizde 2000-2017 yılları arasında tedavi gören KFS'li hastalarımızın testiküler sperm elde etme oranları ve sperm elde edilen hastalarda gebelik ve canlı doğum oranları araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma 2000-2017 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Merkezine başvuran, 23 TESE yapılmış mozaik ve non- mozaik KFS'li hastayı içeren retrospektif bir çalışmadır.

Kontrol grubu olarak tesadüfi 51 normal karyotipe sahip non-obstruktif azospermi (NOA) nedeniyle TESE yapılan hasta grubundan oluşmuştur. Çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

Konvansiyonel sitogenetik yöntemler kullanılarak karyotip analizleri yapılmıştır. Bu hastaların en az iki kez spermiyogram ile azospermi oldukları doğrulanmıştır. Hastaların eşlerine yumurta toplama işlemi yapılmadan TESE uygulanmıştır. Testiküler spermatazoa bulunan hastalarda, eşlerinin yumurta toplama işlemi yapılmış ve toplanan yumurtalara TESE sonrası bulunan spermatazoalar ile mikroenjeksiyon işlemi uygulanmıştır. Testiküler spermatazoa bulunamayan hastaların ise eşlerinin yumurta toplama işlemi iptal edilmiştir.

Hastaların FSH, luteinize edici hormon (LH), serbest testosteron ve total testosteron düzeyleri, karyotip analizleri ve TESE sonrası patoloji sonuçlarından ulaşılabilenler değerlendirilmiştir. Tüm hastalar TESE prosedürü, olabilecek komplikasyonlar ve başarı şansı ile ilgili bilgilendirilmiştir. TESE operasyonu öncesi tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır. TESE operasyonları spinal anestezi ile yapılmıştır. TESE sırasında skrotumdan orta hat vertikal insizyon yapıpı, skrotal katlar geçilip büyük testise ulaşılmıştır. Tunika vajinalis açılmış ve testisi çevreleyen tunika albuginea görünür hale getirilmiştir. Tunika albuginea dan ince bir bistüri ile 1 cm'lik bir kesiler yapılmıştır. Her kesiden alınan testiküler parçalar, hızlıca embriyologlar tarafından steril insülin iğnesi veya lam aracılığıyla didiklenerek, spermatazoa varlığı açısından mikroskopta 200 X (Zeiss Axiovert 135 M) büyütmede incelenmiştir. Eğer ilk örneklerde spermatazoa yoksa testisin değişik bölgelerinden parça almaya ve embriyologlar tarafında incelemeye devam edilmiştir. İlk testisten alınan örneklerde spermatazoa yoksa karşı testiste geçilmiştir. Aynı işlemler bu testiste devam edilmiştir. Eğer spermatazoa görülmedi ise gelen tüm testis örnekleri bir tüpe toplanarak, 5 dakika vorteks ile karıştırılmıştır. Ardından konsantrasyon edilerek pellet tekrar incelenmiştir. Spermatazoa yine görülüyorsa eşinin yumurta toplama işlemi iptal edilmiştir (11). TESE sonrasında spermatazoa görülmede, görülmesinde histopatolojik değerlendirme için aynı cerrahi müdahale esnasında bir testiküler örnek alınmıştır.

TESE işlemi sonrasında eğer yeterli spermatazoa görüldü ise işlem sonlandırılmıştır. Elde edilen örnekler gradient yıkama yöntemi ile yıkanarak ICSI işlemine kadar inkübe edilmiştir. (12) Hastaların eşlerinin yumurta toplama işlemi gerçekleştirilmiştir. TESE prosedürü öncesinde tüm hastaların eşlerine kontrollü over stimülasyonu uygulanmıştır. Over stimülasyonu için, rekombinanat FSH, human menoposal gonadotropin veya üriner gonadotropin kullanılmıştır. En az 2 veya daha fazla folikül 18 mm boyutlarına ulaştığında yumurta olgunlaşması için subkutan olarak 250mcg/0.5 ml hCG (Ovitrelle, Merck Serono, İstanbul, Turkey) uygulanmıştır. HCG uygulanmasından 36 saat sonra transvajinal yöntemle ultrason eşliğinde yumurta toplama işlemi gerçekleştirilmiştir. Yumurta toplama işleminden 2-4 saat sonrasında ICSI işlemi yapılmıştır. ICSI işlemlerinin tümü fresh spermatazoa ile yapılmıştır. Embriyo transferleri 2.veya 3. günde ultrason eşliğinde soft katater ile gerçekleştirilmiştir. Embriyo transferinden 13 gün sonra hastalardan kanda gebelik testi bakılmıştır. Ultrasonda fetal kalp atımı görülmesi ile klinik gebelik doğrulanmıştır

Tüm toplanılan veriler Statistical Package for Social Science (spss version 11.0, IBM, Chicago) ile değerlendirilmiştir. Kantitatif analizler için hesaplamaya bağımsız-örnek T testi ile , kalitatif analizler ki- kare , Fisher's exact testleri ile karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

KFS' li 23 , ve normal karyotipli 51, non-obstruktif azospermik (NOA) kontrol grubu klinik verileri değerlendirilmiştir. Sırası ile KFS' li çalışma ve kontrol grubu ortalama erkek yaşı 30,5±6,4 ve 33,1±6,5 yıl, ortalama kadın yaşı 29,0±6,6 yıl ve 29,3±5,7 yıl, infertilite süreleri 67,3±55,9 ay ve 80±56,9 ay , deneme sayıları 1± 0,2 ve 1,2±1 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel açıdan bir fark yoktur (p>0.05) (Tablo1). KFS' li ve NOA li kontrol grubu erkek hastalarının hormon değerleri sırasıyla; FSH 34±2 ve 15,3±11,3 mIU/ml (p=0.005), LH 23± 2,4 ve 7,3±6,6 SD mIU/ml (p=0,006), serbest testosteron 6,9±3 ve 13,5±16,1 pg/ml (p:0,36) , total testosteron 5 ±3,9 ve 5,6±5,2 ng/dl (p=0.72) ve prolaktin 8.2±2,8 ve 8,6±4.1 ng/ml (p:0,77) olarak bulunmuştur. KFS grubunda kontrol grubuna göre FSH 2.26 kat ve LH 3 kat anlamlı daha fazladır. Serbest testosteron, total testosteron ve prolaktin hormon seviyeleri arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur. İki grup, testiküler sperm ekstraksiyonu ile olgun sperm bulma oranı açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1:KFS'li ve normal karyotipli hastaların özellikleri

	Klinefelter sendromlu Grup(n=23)	Kontrol Grubu (n=51)	P Değeri*
Erkek yaşı(Ortalama±SD) yıl	30.5 ±6,4	33,1± 6,5	0.12
Kadın Yaşı (Ortalama±SD) yıl	29,0±6,6	29,3±5,7	0,85
İnfertiliteSüreleri(Ortalama±SD)(Ay)	67,3±55,9	80±56,9	0,38
Deneme Sayıları(Ortalama±SD)	1± 0,2	1,2±1	0,05
Erkek FSH(Ortalama±SD)mIU/ml	34±2	15,3±11,3	0,005
Erkek LH(Ortalama±SD)mIU/ml	23± 2,4	7,3±6,6	0,006
Erkek Serbest Testesteron (Ortalama±SD) pg/ml	6,9±3	13,5±16,1	0,36
Erkek Total Testesteron (Ortalama±SD)ng/dl	5 ±3,9	5,6±5,2	0,72
Erkek Prolaktin (Ortalama±SD)ng/ml	8.2±2,8	8,6±4.1	0,77

*Bağımsız- T testi

Testiküler sperm bulma oranı açısından değerlendirildiğinde; KFS' li hastalar da sperm bulma oranı % 30 ve kontrol grubunda % 47 olarak bulunmuştur (p=018). İki grup için klinik gebelik oranlarına bakıldığında ise KFS'li hastalar da ICSI siklusu başına % 28.5 ve kontrol grubunda % 41.6 dır. İki grup arasında istatistiksel

açıdan anlamlı fark bulunmuştur. Merkezimizde KFS'li hastalar da canlı doğum elde edilemezken, kontrol grubumuzun canlı doğum oranı ICSI siklusu başına % 37.5 dur. İki grup arasında canlı doğum için istatistiksel açıdan fark görülmüştür (p=0.002) (Tablo2).

Tablo 2: KFS' li ve normal karyotipli hastaların klinik verileri

	Klinefelter sendromlu grup (n=23)	Kontrol Grubu (n=51)	P Değeri*
Testiküler sperm Extraksiyonu ile matür sperm bulma oranı n (%)	7 (%30)	24 (%47)	0.18
Klinik Gebelik n (%)	2 (% 28.5)	10 (%41.6)	0.00
Canlı Doğum n (%)	0	9 (% 37.5)	0.00

*Ki-kare testi

Tablo 3: KFS' li ve Kontrol grubu hastalarda TESE sonrası sperm bulunanlardan ; IVF parametrelerinin karşılaştırılması

	Klinefelter sendromlu Grup (n:7)	Kontrol Grubu (n:24)	P Değeri**
Yumurta sayısı (n) (Ortalama±SD)	13,9±4.8	13,3± 9,5	0,82
MII Sayısı (n) (Ortalama±SD)	11±4,1	9,6±7,2	0,42
MII Oranı (%) (Ortalama±SD)	83,7±15,1	78,1±19,1	0,46
PN Sayısı(n)(Ortalama±SD)	6,7±5,3	5,9 ±4,6	0,71
Fertilizasyon Oranı (%) (Ortalama±SD)	50,1±33,6	67,6±29,4	0,25
Klivaj Embriyo sayısı (n)(Ortalama±SD)	7,2±5,3	5,6±4,4	0,34
Klivaj Oranı (%) (Ortalama±SD)	.8±44,9	44 ,9±22.4	0.07
Grade 1 Embriyo Sayısı (n) (Ortalama±SD)	1,2±1,2	1,4±1,1	0,33
Grade 2 Embriyo Sayısı (n) Ortalama±SD)	0,16±0,4	0,2±0,5	0,65
Grade 3 Embriyo Sayısı (n) (Ortalama±SD)	0,0±00	0,1±0,1	0,68
Grade 4 Embriyo Sayısı (n)(Ortalama±SD)	0,0±00	0.1±0,2	0,33
Transfer edilen Embriyo Sayısı (n)(Ortalama±SD)	1,8±1	2,0±1,0	0,37
Klinik Gebelik oranı (%)	% 28.5	% 41.6	0.00
Gebe Hasta sayısı (n) / Hasta sayısı (n)	(2/7)	(10/24)	
Canlı Doğum (%)	0,0±00	%37.5	0,00
Canlı Doğum yapan hasta sayısı(n) /Hasta sayısı (n)		(9/24)	

*Bağımsız t- testi

Testiküler spermatozoa ekstraksiyonu sonrasında 31 hastada sperm bulunmuştur. TESE yapıp sperm bulunan KFS'li ve kontrol grubu hastalarda; IVF parametrelerinin karşılaştırılması yapıldığında kadına ait bulgular: Oosit ortalama sayısı, M2 oosit ortalama sayısı veya oranı birbirine benzerdir. Klinik bulgularımızda fertilizasyon sayısı veya oranı, klivaj ortalama sayısı veya oranı,

grade 1-4 embriyo ortalama sayısı ve transfer edilen ortalama embriyo sayısı ve ortalama klinik gebelik açısından hiç bir parametrede istatistiksel açıdan fark görülmüştür. Canlı doğum oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmüştür. KFS' li grupta canlı doğum izlenemezken, kontrol grubunda 9 hasta (% 37.5) da canlı doğum gerçekleşmiştir. (p<0.001) (Tablo 3)

TARTIŞMA

Çalışmamızda, KFS'li grupta ortalama erkek yaşı 30.5±6.4 yıl ve kontrol grubunda 33.1±6.5 yıl birbirine benzer olarak bulunmuştur. İki grup arasında TESE de sperm bulma açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir. Hasta yaşının artmasının KFS'li erkeklerde TESE ile sperm elde etme başarısını olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalar vardır (13). Kontrol grubuna benzer yaş ortalaması sayesinde KFS'li grupta TESE' de sperm bulma oranı kontrol grubuyla benzer bulunmuş olabilir.

KFS'li erkek hastalardaki FSH değerleri kontrol grubumuzdaki hastalara göre iki misli anlamlıdır (34±2 mIU/ml ve 15,3±11,3 mIU/ml p: 0,005). Her iki grubun ortalama FSH değerleri de normal erkek FSH ortalama değerlerinden belirgin yüksektir. Literatürde FSH serum referans değerleri 1.5- 14 mIU/ml ve 2-10 IU/L olarak yer almaktadır (14,15). Vicdan ve ark.yaptığı KFS' li hastaların yer aldığı çalışmada sperm çıkan ve çıkmayan gruplarda sırasıyla FSH değerleri 34.7±11.4 ve 36.7±15.5 mIU/ml olarak bizim çalışmamızda KFS' li grup için elde ettiğimiz sonuçlara benzer, yüksek FSH değerleri elde edilmiştir (16). Çalışmamıza benzer hasta grubuyla, KFS'li hastalarla normal karyotipli NOA hastaların karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da, sonuçlarımıza benzer sırasıyla 42.1±18,4 ve 20.5±18,2 mIU/mL istatistiksel açıdan anlamlı FSH değerleri elde edilmiştir (17). NOA hastalarının serum FSH düzeylerinin TESE de sperm elde etme oranları üzerindeki etkisini gösteren birbiriyle çelişen çalışmalar mevcuttur. FSH düzeyinin yüksek olmasının,TESE 'de sperm bulma olasılığını istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (19). Bazı çalışmalar da FSH düzeylerinin TESE' de sperm elde etme üzerinde belirgin etkisinin olmadığını göstermektedir (18). Güler ve ark. çalışmasında ise yüksek FSH değerlerinin sperm elde etme üzerinde istatistiki anlamlı negatif etkisi gösterilmiştir (11). KFS ve kontrol grubumuzda normal erkek FSH değerlerinden yüksek FSH değerlerinin bulunması, bizi sperm üretiminin FSH yükseldikçe belirgin bozulduğu sonucuna ulaştırabilir. Çalışmamızda, KFS grupta FSH değerleri NOA gruba göre anlamlı yüksek olsa da sperm bulma açısından iki grup arasında fark olmaması belli bir eşik değerinden sonra sperm üretiminin aynı oranda etkilendiği anlamına gelebilir.

Çalışmamızda, LH hormonunda FSH' ya benzer şekilde KFS'li hastalarda yüksek çıkmıştır. LH değerleri kontrol grubundaki hastalara göre üç misli fazladır (23±2,4 ve 7,3±6,6 mIU/ml, p=0,006). KFS'li grup da LH değerleri normal erkek LH ortalama değerlerinden daha yüksektir. Literatürde LH hormonu serum referans değerleri 1.5-8 mIU/ml ve 2-12 IU/L olarak yer almaktadır (14, 15). Buradan erkek LH hormon üretiminin kromozom bozukluğu ile bağlantılı KFS' li hasta grubunda belirgin bozulduğu söylenebilir.

KFS' li hastalarla normal karyotipli NOA hastalarının karşılaştırıldığı çalışmada, bizim sonuçlarımıza benzer sırasıyla 19.3±10.1 ve 8.8±5.8 mIU/mL, istatistiki anlamlı yüksek LH değerleri elde edilmiştir (17). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak sperm elde etme oranları arasında da istatistiksel açıdan fark bulunmuştur (P:0.01).Testiküler sperm bulma oranımız KFS'li grupta % 30 ve NOA grupta % 47 ile benzerdir (p=0.23). Literatürde, KFS'li hastaların yer aldığı çalışmalarda TESE' de sperm elde oranları % 31- % 42 arasında yer almaktadır (16, 17, 20). NOA' lı hasta gruplarının oluşturduğu çalışmalarda sperm elde etme oranları % 32, % 53.1 olarak yer almaktadır (15, 11). Bizim çalışmamız da elde ettiğimiz TESE de sperm elde etme sonuçları KFS grup için literatürden daha düşükken, kontrol grubunun sperm bulma oranları literatüre benzerdir. Çalışmamızda,iki grup arasında TESE de sperm bulma oranlarımız arasında istatistiki anlamlı fark bulunmasa da, KFS' li grupta kontrol grubuna göre daha düşük sperm bulma oranı elde edilmiştir. Bu sonuçla, KFS' li hastalar da yüksek FSH- LH değerlerinin TESE de sperm elde etme üzerine negatif etkisi olduğunu söyleyebiliriz.

Klinik gebelik oranlarımız KFS'li grupta ve kontrol grubunda sırasıyla ICSI siklusuna başına % 28.5 ve % 41.6 'dir. KFS grubu kontrol grubuna göre % 68 oranında istatistiki anlamlı daha az gebe kalmıştır (P<0.001). Literatürde, klinik gebelik oranları KFS grup için, Vicdan ve ark. çalışmasında embriyo transferi başına % 53.6, Viobergs ve ark. çalışmasında ICSI siklusuna başına % 28.8 olarak bildirilmiştir (16,20). Normal karyotipli NOA' larla yapılan çalışmalarda ise, klinik gebelik oranları ICSI siklusuna başına 46.9 olarak yer almaktadır (11). İki grup için de bildirilen bu sonuçlar bizim sonuçlarımıza benzerdir.

Viobergs ve ark. yaptığı 138 KS'li hastanın yer aldığı, bizim çalışmamıza göre oldukça geniş çalışmada, canlı doğum oranlarını % 35.9 dur. KFS' li hastaların yer aldığı meta-analizde ise kümülatif canlı doğum oranları %34.5 tir. Bizim çalışmamız KFS gurubunda canlı doğum yoktur.

KFS' li grup için vaka genişliğimizin az olmasının bu oranları etkilediğini düşünmekteyiz. Kontrol grubunda ise canlı doğum oranımız ICSI siklusuna başına % 37.5 dir. İki grup canlı doğum oranları açısından değerlendirildiğinde istatistiki fark vardır (p:0.002).

Sonuç olarak, çalışmamızda KFS ve kontrol grupları arasında sperm elde etme oranı birbirine benzer iken klinik gebelik ve canlı doğum oranları kontrol grubunda istatistiki anlamlı yüksek bulunmuştur.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;8
2. Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:192-204.
3. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004;364:273-83.
4. Tartaglia N, Ayari N, Howell S, D'Epagnier C, Zeitler P. 48,XXYY, 48,XXXY and 49,XXXYY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. 2011;100:851-60.
5. Visootsak J, Aylstock M, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 2001;40:639-51
6. Paulsen CA, Gordon DL, Carpenter RW, Gandy HM, Drucker WD. Klinefelter's syndrome and its variants: a hormonal and chromosomal study
7. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med* 1998;158:1309-14.
8. Wikström AM, Raivio T, Hadziselimovic F, et al. Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2263-70
9. Fullerton G, Hamilton M, Maheshwari A. Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labelled as infertile in 2009. *Hum Reprod* 2010;25:588-97.
10. Palermo GD, Colombero LT, Hariprashad JJ, Schlegel PN, Rosenwaks Z. Chromosome analysis of epididymal and testicular sperm in azoospermic patients undergoing ICSI. *Hum Reprod* 2002;17:570-5.
11. Guler I, Erdem M, Erdem A, Demirdağ E, Tunc L, Bozkurt N, Mutlu MF, Oktem M. Impact of testicular histopathology as a predictor of sperm retrieval and pregnancy outcome in patients with nonobstructive azoospermia: correlation with clinical and hormonal factors. *Andrologia*. 2016 Sep;48(7):765-73
12. Oguz Y, Guler I, Erdem A, Mutlu MF, Gumuslu S, Oktem M, Bozkurt N, Erdem M The effect of swim-up and gradient sperm preparation techniques on deoxyribonucleic acid (DNA) fragmentation in subfertile patients. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Jun;35(6):1083-1089.
13. Bakircioglu ME, Erden HF, Kaplancan T, Ciray N, Bener F, Bahceci M. Aging may adversely affect testicular sperm recovery in patients with Klinefelter syndrome. *Urology* 2006; 68: 1082–1086.
14. Mitcell, Robin, Boitrelle, Massart, Marchetti, Rigot. Correlation between testicular sperm extraction outcomes and clinical endocrine and testicular histology parameters in 120 azoospermic men with normal serum level. *International Journal of Andrology* 299-305 June 2010
15. Amer MK, Ahmed AR, Abdel Hamid AA, GamalEl Din SF. Can spermatozoa be retrieved in non-obstructive azoospermic patients with high FSH level?: A retrospective cohort study. *Andrologia*. 2019 Mar;51(2):e13176.
16. Vicdan K, Akarsu C, Sözen E, Buluç B, Vicdan A, Yılmaz Y, Biberoglu K Outcome of intracytoplasmic sperm injection using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in 83 azoospermic men with Klinefelter syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 Nov;42(11):1558-1566.
17. Cem Yücel1 , Orçun Çelik1 , Mehmet Zeynel Keskin1 , Özgür Çakmak1 , Ülkü Küçük2 , Zafer Kozacıoğlu Klinefelter sendromlu ve normal karyotipli hastaların testiküler sperm ekstraksiyonu sonuçlarının karşılaştırılması: 10 yıllık tek merkez deneyimi Comparison of testicular sperm extraction results in patients with Klinefelter syndrome and normal karyotypes: 10 years single center experience. *And. Bul* 2018;20:6–10
18. Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, Rosenwaks Z, Palermo GD, Schlegel PN (2009) High serum FSH levels in men with nonobstructive Azospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 92:590–593
19. Turunc T, Gul U, Haydardedeoglu B, Bal N, Kuzgunbay B, Peskircioglu L, Ozkardes H (2010). Conventional testicular sperm extraction combined with the microdissection technique in nonobstructive azoospermic patients: a prospective comparative study. *Fertil Steril* 94:2157-2160
20. Viobergs V., Verheyen G, Santos-Ribero s., Staessen C., Verpoest W., Gies i., Tournaye H. Is genetic fatherhood within reach for all azoospermic Klinefelter men? *PLoS One*. 13(7)July 2018