

Klinefelter Sendromlu Olgularda Mikro-TESE ve ICSI ile Canlı Doğum Sonuçları

Live Birth Following ICSI Using Testicular Spermatozoa Retrieved by Micro-TESE in Males with Klinefelter Syndrome

Öğuz EKMEKÇİOĞLU^a, Sina ARİA^b, Yılmaz ŞAHİN^b, M. Ercan AYGENB, Arzu YURCİ^c
Semih Z. ULUDAĞ^b, Doğan DURMAZER^c, Emre Can AKINSAL^a

^aErciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji ABD, Kayseri, TÜRKİYE

^bErciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Tüp Bebek Ünitesi, Kayseri, TÜRKİYE

^cKayseri Memorial Hastanesi, Tüp Bebek Merkezi, Kayseri, TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Klinefelter Sendromuna bağlı azoospermide mikro-testiküler sperm ekstraksiyonu (mikro-TESE) ve intraspermik sperm injeksiyonu (ICSI) ile gebelik ve canlı doğum sonuçlarının değerlendirilmesi. **Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2005 ile Ocak 2019 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Memorial Kayseri Hastanesi tüp bebek ünitelerine başvuran Klinefelter Sendromlu olgular alındı. Mikro-TESE işlemi 92 olguda uygulandı. Sperm elde edilebilen ve ICSI uygulanan 25 olgu vardı ve bu olgularda işlem sonrası gebelik ve canlı doğum oranları değerlendirildi. **Bulgular:** Sperm elde edilen olgu oranı %27.2 idi ve 25 hastaya 26 mikro-TESE işlemi yapıldı. Bir hastaya iki ICSI olmak üzere toplam 26 ICSI siklusu yapıldı, 25 olgunun üçüne embriyo transferi yapılamadı. Bir hastada biyokimyasal gebelik, dokuz olguda klinik gebelik (%36), bir olguda abortus oldu. Dokuz klinik gebeliğin 8'i (%88.9) canlı doğuma ulaştı. Transfer yapılabilen 22 olgunun sekizi (%36.4) canlı bebek sahibi oldu. **Sonuç:** Serimizde mikro-TESE ile sperm bulunabilen Klinefelter Sendromlu olguların üçte biri canlı çocuğa sahip oldular.

Anahtar Kelimeler: Azoospermi; klinefelter sendromu; TESE; İVF

ABSTRACT

Objective: To evaluate the clinical outcomes of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using testicular spermatozoa retrieved by microdissection TESE in azoospermic men with Klinefelter syndrome. **Material and Methods:** In this retrospective study, the data of males with Klinefelter Syndrome who underwent micro-TESE between January 2005 and January 2019 at Erciyes University Faculty of Medicine and Memorial Kayseri Hospital In Vitro Fertilization Centers. were evaluated. In 92 males micro-TESE has been performed. In 25 males sperm could be retrieved and in these males results of ICSI, pregnancy and take home baby ratios were evaluated. **Results:** In 25 males in whom sperm could be retrieved 26 ICSI procedures were performed. Embryo transfers could be performed in 23 couples. In 1 couple biochemical pregnancy, In 9 out of 25 couples (36%) clinical pregnancies could be obtained. In one couple one miscarriage occurred. In 9 clinical pregnancies 8 (88.9%) resulted in live births. In 23 couples in whom embryo transfer could be achieved, 8 (34.8%) resulted in live births. **Conclusion:** In our series, Klinefelter males with sperm via micro-TESE one third could achieve live births.

Keywords: Azoospermia; klinefelter syndrome, TESE; IVF

Correspondence: Yılmaz ŞAHİN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Tüp Bebek Ünitesi, Kayseri, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: ysahin@erciyes.edu.tr



Peer review under responsibility of Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery.

Received: 02 Jun 2020 **Accepted:** 16 Dec 2020 **Available online:** 03 Feb 2021

2587-0084 / Copyright © 2020 by Reproductive Medicine, Surgical Education, Research and Practice Foundation.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Klinefelter sendromu (KS) en sık rastlanan seks kromozom anomalisidir. Prevelansı 1/500-1/700 kadardır. 46,XY erkek karyotipine ilave olarak en az bir X kromozom artışı vardır. Hastaların %80'inden fazlasında 47,XXY karyotipi olmakla birlikte mozaizm de görülebilir.¹ İnfertil erkeklerde kromozomal anomali insidansı normalden daha yüksektir. Nonmozaik KS nonobstrüktif azosperminin en önemli nedenlerinden biridir. Azospermik erkeklerin %10'unda KS görülür.²

İlave X kromozomunun varlığı germ hücrelerinde dejenerasyon yolu ile azospermiye neden olur. Bazı semifer tübülülerde rezidüel spermatogenezis olabilir.³ Nonmozaik KS'lu erkeklerin bazılarında ejakulatta spermatozoa bulunabilir. Bu genetik değişiklik sonucu sperm üretiminde bozulma ve infertiliteye neden olan progressif testiküler hasar olur.⁴ Rezidüel Leydig hücreleri fonksiyon ve sayısına bağlı olarak androjenizasyon olabilir, genellikle 20-40 yaş KS'lu erişkin erkeklerin en az üçte ikisi normal testosteron seviyesine sahiptir.⁵ Bu nedenle yüksek insidansına rağmen KS'lu erkeklerin çoğuna ömür boyu tanı konmamış olur.⁶

KS genellikle hipogonadizm, cinsel disfonksiyon veya infertilite için araştırmalarda tanınır.^{7,8} KS'lu erkeklerde infertilite önceleri tedavi edilemez diye kabul edilirken testislerde spermatogenezin olduğu rezidüel fokal alanların varlığının saptanması ile bu hastaların asiste reproduktif tekniklerden (ART) yararlanabileceği görülmüştür.⁷ ART'deki gelişmeler ve ejakuluar veya testiküler spermatozoa ile ICSI'nin uygulamaya girmesiyle bu erkeklerin çocuk sahibi olabilmeleri şansı sağlanmıştır.^{9,10-12} Genellikle bu hastalarda sperm sadece cerrahi olarak mikro-diseksiyon ile testiküler sperm ekstraksiyonu aracılığı ile bulunabilir. Nonmozaik KS'lu erkeklerde %16-69 oranında sperm bulunabildiği bildirilmektedir.¹³

Rezidüel spermatogenezisin 47, XXY spermatogonialardan mı yoksa öploid germ hücrelerinden mi geldiği hala açık değildir.⁷ Bu durum anöploid germ hücrelerinden olduğu gibi uygun olmayan testiküler ortam nedeniyle olan mayotik hatalarla da olabilir.¹⁴ Bir başka çalışmada KS'lu erkeklerde TESE ve mikrocerrahi TESE ile yaklaşık %50 sperm bulma oranı ve canlı doğumlar bildirilmiştir.⁴

Biz mikro-TESE-ICSI ile tedavi edilen ve testisinden sperm elde edilen 25 KS'lu hastayı değerlendirdik. Hastaların özellikleri, testiküler spermatozoa ile tedavi sonrası embriyolojik, klinik ve neonatal sonuçlar analiz edildi.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışmada Ocak 2005 ile Ocak 2019 tarihleri arasında azospermiye bağlı erkek infertilitesi nedeniyle Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Memorial Kayseri Hastanesi tüp bebek ünitelerine başvuran ve mikro-TESE uygulanan 92 KS'lu olgunun verileri değerlendirildi. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı. Her hasta için en az 2 semen analizinde 600 g santrifüj yapıldıktan sonra peletin 400 büyütmede mikroskop kullanılarak incelenmesiyle azospermi teyit edildi. Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (Onay No: 2019/557, Onay tarihi: 24. 07. 2019)'ndan onaylandı. Tıbbi hikaye alındıktan sonra tüm hastalar fizik muayenede testiküler volüm, epididim, vaz deferens muayenesi, serum FSH, LH, total testosteron ve karyotip analizi ile değerlendirildi. KS sitogenetik analizle tanındı.

Hastaların eşlerinde tıbbi öykü alınıp jinekolojik muayene, vaginal ultrasonografi ile uterus ve overler değerlendirildi. Gerekteğinde histerosalpingografi, histeroskopi, laparoskopi yapıldı.

Tüm hastalar genetik durumları, geçirecekleri cerrahi işlemler, potansiyel komplikasyonları, başarı oranları ve çocuklarında olabilecek potansiyel genetik riskler hakkında bilgilendirilip yazılı onamları alındı.

Kontrollü ovaryan stimülasyon gonadotropin releasing hormon analogu (GnRH_a) veya GnRH antagonist protokolu kullanılarak rekombinan FSH (Gonal F, Serono) veya human menopozal gonadotropin (HMG) ile yapıldı. 10.000 İÜ human koryonik gonadotropin (hCG) veya 250 mikrogram rekombinant hCG verildikten 35 saat sonra transvaginal ultrasonografi ile yumurta toplama işlemi yapıldı.

Tüm hastalarda mikrocerrahi testiküler sperm ekstraksiyonu yapıldı. Genel ya da sedasyonlu lokal anestezi altında orta hat skrotal insizyonla testis doğurtuldu. Tunika albuginea yatay ya da dikey olarak

boyu boyunca açıldı ve testis parankimi 25x büyütme altında incelendi. Spermatogenez olasılığı olan kalın tübüller toplandı ve laboratuvara gönderildi. Sperm yıkama mediumu (Sperm washing medium, modified HTF medium with Humn serum albümin 5 mg/ml, Irvine scientific) içeren petri kapları içindeki tübüller embriyolog tarafından stereo mikroskop altında iğne ile parçalandı inversiyon mikroskobu ile 400X büyütmede spermatozoa arandı. Petrideki tüm materyal konik tüpe alınıp santrifüj sonrası tekrar sperm yıkama ve ayrıştırma mediumları içerisinde santrifüj yapıp spermatozoalar arandı. Çoğunlukla az sayıda sperm görülmekteydi. Spermatozoa görülmeince tübüller örneği alma işlemi birkaç kere tekrar edildi. Bir testiste bulunamayınca diğer testise de cerrahi işlem yapıldı.

Yumurta toplama işleminden 4 saat sonra MII oositlere ICSI işlemi yapıldı. ICSI işleminde Fertilizasyon ICSI den 16-18 saat sonra oositlerde 2 ayrı pronukleus ve 2 polar cismin görülmesi ile değerlendirildi.

LUTEAL FAZ DESTEĞİ

Tüm hastalara yumurtanın toplandığı gün 90 mg progesteron içeren %8 jel (Crinone %8 vajinal jel, serono) veya intravajinal 200 mg natürel mikronize progesteron (600 mg/gün) başlandı. Embryo transferi oosit alınmasından 3 veya 5 gün sonra Wallace embryo replasman kateteri kullanılarak abdominal ultrasonografi altında yapıldı. Embryo transferinden 12 gün sonra serum β hCG de yükselme ile implantasyon olduğu belirlendi. Progesteron desteği serum β hCG tayinine kadar devam edildi, eğer pozitifse gebeliğin 12. haftasına kadar devam edildi. Arka arkaya en az iki kere yüksek serum β hCG düzeyleri >15 IU/l ile gebelik teşhis edildi. İlk β hCG testinin pozitif olduğu ancak daha sonra giderek değer düşüğü ve ultrason taraması ile gebelik kesesinin görülmediği durumlar biyokimyasal gebelik olarak kabul edildi. Transvaginal ultrasonografide fetal kalp atımı görülme klinik gebelik olarak belirlendi.

Hastalar ve eşlerinin işlem sırasındaki yaşı, infertilite süresi, toplanan oosit sayısı, Metafaz 2 (MII) oosit sayısı, 2 pronukleus (2PN) sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, biyokimyasal gebelik, klinik gebelik, abortus ve canlı doğum sayıları kaydedildi

Sperm bulunan ve bulunmayan olgular arasındaki verilerin kıyaslanmasında veri dağılımının normal olup olmadığının incelenmesi sonrası, normal olmayan dağılım olanlarda Man-Whitney-U, normal olanlarda student t testi kullanıldı. İstatistiki değerlendirme SPSS 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Olasılığın %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Klinefelter Sendromlu azoospermisi olup mikro-TESE yapılan 92 olgudan sperm bulunabilen toplam 25 olgu (%27.2) değerlendirmeye alındı. Bu olguların dördü mozaik ve 88'i nonmozaik KS'lu idi. Dört mozaik olgunun ikisinde TESE'de sperm bulunmuştu Ancak ikisinde de gebelik oluşmadı. Sperm bulunan olgularda bir hastaya iki kere olmak üzere toplam 26 mikro-TESE işlemi yapıldı. Üç hastaya ICSI sonrası döllenme olmadığı için embryo transferi gerçekleştirilemezken toplam 22 hastaya 23 kere embryo transferi yapıldı. Hasta ve eşlerinin işlem sırasındaki yaşı, infertilite süreleri, toplanan oosit sayıları, MII oosit sayısı ve oluşan iki pronukleus sayısı ve transfer edilen embriyo sayıları **Tablo 1**'de görülmektedir. Tedavi sonucu embryo transferi yapılan siklus sayısı, gebelik testi pozitif olanlar, biyokimyasal gebelik, abortuslar, transfer siklusu ve hasta başına klinik gebelik, ve hasta başına canlı doğum oranları **Tablo 2**'de gösterildi.

Mikro-TESE ile spermatozoa bulunan 25 hastada 1 biyokimyasal gebelik, 9 klinik gebelik (%36), 1 abortus ve 8 canlı doğum (%32) elde edildi. Eşine transfer yapılan 22 kişinin 8'i (%36.4) eve canlı bebek götürdü.

TABLO 1: Hastaların özellikleri ve tedavi siklusu bulguları.

	Hasta n: 25
Kadın yaşı (yıl)	26 (23-30)
Erkek yaşı (yıl)	29 (26-34)
İnfertilite süresi (yıl)	4.3 (2.1-7.3)
Toplanan oosit sayısı	12 (6-15)
M II oosit sayısı	7 (5-11)
2 PN sayısı	3 (2-5)
Transfer edilen embriyo sayısı	1 (1-2)

Veriler medyan (25. ve 75. persantil) olarak gösterilmiştir.

Sperm bulunan ve bulunmayan olgulardaki demografik veriler ve hormonal parametrelerin kıyaslanması Tablo 3'te gösterildi. Veriler kliniğe ilk başvurduklarında yapılan değerlendirmelerden elde edildi.

Veriler ortalama±SD veya medyan (25. ve 75. persantil) şeklinde gösterildi. Analiz yapıp değerleri olan hasta sayıları parantez içinde gösterildi. Estradiol, hesaplanmış serbest testosteron, hesaplanmış bioavailable testosteron gibi bazı değerler tüm hastalarda analiz edilemedi.

Sperm bulunan olgularda bulunmayanlara göre erkekler daha genç ($p=0.026$), sol testis hacmi daha büyük ($p=0.044$), hesaplanmış testosteron düzeyi daha yüksek ($p=0.046$) olarak bulundu. Diğer parametreler arasında anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 3).

TABLO 2: Hasta ve ICSI siklusu sayısına göre gebelik ve canlı doğum sonuçları

	Hastalar n:25, ICSI siklusu n:26	
	N	%
Transfer yapılan siklus sayısı	23	88.5
Transfer yapılan kişi sayısı	22	88.0
Biyokimyasal gebelik	1	4.0
Abortus	1	4.0
Klinik gebelik (hasta başına)	9	36.0
Canlı doğum (hasta başına)	8	32.0
Canlı doğum (transfer başına)	8	34.8

TARTIŞMA

İlk kez 1942 de tariflenen KS en sık görülen cinsiyet kromozom anomalisi olmakla birlikte tüm infertil erkeklerin %3'ünde, azospermik erkeklerin ise %14'de görülmektedir.¹⁵ Bu hastalarda testiküler

TABLO 3: Sperm bulunan ve bulunmayan olgulardaki demografik veriler ve hormonal parametreler.

	Sperm		P
	Var	Yok	
Erkek yaşı (yıl)	28.16±4.00 (25)	30.69±5.00 (67)	0.026
Kadın yaşı (yıl)	24.32±3.71 (25)	26.40±4.83 (67)	0.055
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	25.00 (22.55-28.50) (25)	25.35 (22.58-27.85) (66)	0.943
Ejakülât hacmi (ml)	1.70 (1.30-2.25) (25)	1.45 (0.58-2.10) (66)	0.065
Sağ testis hacmi (ml)	2.00 (2.00-3.00) (25)	2.00 (2.00-3.00) (67)	0.358
Sol testis hacmi (ml)	3.00 (2.00-4.00) (25)	2.00 (1.50-3.00) (66)	0.044
Prolaktin (mIU/ml)	10.00 (6.09-12.47) (25)	7.38 (5.99-11.10) (62)	0.239
FSH (mIU/ml)	36.77 (31.11-42.58) (25)	36.93 (29.20-47.35) (66)	0.918
LH (mIU/ml)	20.06 (16.27-23.86) (25)	22.83 (15.59-27.50) (62)	0.281
Total Testosteron (ng/dl)	288.00 (183.70-361.25) (25)	217.00 (133.18-330.75) (62)	0.077
Estradiol (pg/ml)	26.65 (12.65-44.93) (24)	30.95 (21.46-44.06) (58)	0.311
Hesaplanmış serbest testosteron (ng/dl)	5.62 (3.96-7.24) (18)	4.07 (2.31-4.08) (42)	0.046
Hesaplanmış bioavailable testosteron (ng/dl)	129.00 (93.63-184.25) (18)	73.20 (57.45-155.50) (42)	0.084

volüm ve serum testosteron seviyeleri azalmakta, serum FSH ve LH düzeyleri yükselmektedir. KS hastalarında germ hücrelerinde artofi ile birlikte fibrotik Leyding hücreleri ve seminifer tübüllerde fibrozis sonuçta azoopermi görülmektedir. Non mozaik KS hastaları eskiden tamamen steril olarak kabul edilirdi. İlk kez 1995'te KS olguda TESE sonrası elde edilen sperm ile ICSI ve sonrasında fertilizasyon gerçekleşti ve 1996'da Palermo ve ark. KS'lu olguda TESE/ICSI sonrası ilk canlı doğumu bildirdiler.^{10,16}

Günümüzde TESE/ICSI ile artık KS'lu infertil olgularda infertilite tedavisi mümkün olmayan bir hastalık değildir. Nonmozaik KS olgularında TESE ile sperm bulma oranı % 21-%72 arasında olduğu bildirilmiştir.¹⁷⁻¹⁹ Corona G ve ark. 2017'deki meta-analizlerinde KS olgularda konvansiyonel TESE ile sperm bulma oranı %40, mikro-TESE ile %45 olarak bildirmişlerdir.¹⁴.

Bizim serimizde 92 KS olgusuna TESE yapıldı ve 25'inde sperm elde edildi (%27,7). Bu oran literatürle kıyaslandığında düşük kalmaktadır. Ancak benzer şekilde Borei L ve ark. 103 KS olguya TESE yapmışlar 22 olguda sperm bulmuşlar ve sperm elde etme oranının %21.4 olarak bildirmişlerdir.²⁰ Vicdan K ve ark. 63 KS li hastaya 68 bilateral TESE operasyonu yapmışlar ve TESE başına sperm bulma oranı %26,4 olarak bildirmişlerdir.²¹ Bazı çalışmalarda yüksek oranlar verilmekle birlikte KS'lu olgularda TESE ile sperm bulma oranı hakkında hastalara bilgi verirken temkinli olmakta fayda olduğunu belirtmek isteriz.

KS olan erkeklerde TESE spermi ile ilk kez fertilizasyon gerçekleşeli 20 yılı aşmasına rağmen hangi olgularda TESE ile sperm çıkma ihtimali olduğunu gösteren bir belirteç henüz gösterilememiştir. Bu hastalarda puberteden sonra seminifer tübüllerde hiyalinizasyonun progressif olarak ilerlemekte olduğu ve bu nedenle genç hastalarda sperm bulma şansının yüksek olduğu ileri sürülmektedir. Özer ve ark. 30.5 yaştan önce, Okada ve ark ise 35 yaşından önce TESE yapılmasının sperm bulunma ihtimalini artırdığını ileri sürmüşlerdir.^{13,22} Bizim serimizde de sperm bulunan hastaların yaşları (28.16±4.00) bulunmayanlara göre (30.69±5.00) anlamlı olarak daha küçüktü (p=0.026).

Ancak diğer taraftan TESE ile sperm bulma ihtimalinin yaştan bağımsız olduğunu ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır.^{14,21} Bu durum puberte sonra progressif hiyalinizasyondan etkilenmeyen aktiviteye sahip normal seminifer tübüllerin olmasına bağlanabilir. KS'lu hastalarda seminifer tübüllerdeki bu hiyalinizasyon puberteden sonra progressif olarak ilerlemiyor olabilir, ya da azoopermi bu seminifer tübüllerin hiyalinizasyonundan ziyade germ hücrelerinde genetik/epigenetik olaylara sekonder intirinsik bir defektten kaynaklanma ihtimalini göstermektedir.^{4,23} Bir çalışmada 15-23 yaş arası KS hastalarında yapılan TESE ile sperm bulma oranı 25-29 yaş arası KS li hastalardan daha yüksek bulunmamıştır.²⁴ S.Franik ve ark per-pubertal KS olgularında TESE ve sperm dondurma yapılmasını önermemişlerdir.²⁵

Yaş dışında testis volümü, serum FSH, LH ve testosteron düzeyleri, TESE'nin tek ya da iki taraflı yapılmasının da TESE'de sperm çıkma ihtimalini predikte etmediği ileri sürülmektedir.^{14,20,21,26,27}

Haliloğlu ve ark.nın yaptığı bir çalışmada daha önce mikro TESE geçirip sperm bulunamayan 18 hastada tekrar mikro TESE yaptıklarında 3 hastada (%16.7) sperm bulunup 1'inde gebelik ile 1 canlı doğum bildirmişlerdir.²⁷ Bu çalışmada daha önce sperm bulunamayan KS'lu hastalarda minimal şans olsa bile tekrar mikro TESE yapılması önerilmiştir.

Bizim çalışmamızda TESE'de sperm çıkan hastalarda testis volümü, hesaplanmış serbest testosteron düzeyi anlamlı olarak daha yüksek iken; beden kitle indeksi, serum FSH, LH, estradiol, prolaktin ve total testosteron düzeyleri, ejakülat hacmi, hesaplanmış bioavailable testosteron düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptamadık. Madgar ve ark. testis volümü ve testosteron seviyesi yüksek KS olgularında TESE'de sperm çıkma oranını daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.²⁸

KS olgularda TESE sonrası elde edilen spermatozoaların etkinliği, fertilizasyonun olup olmadığı ve sonrasında embriyo gelişip gelişmeyeceği diğer bir endişe konusu olmuştur. Fertilizasyon oranı taze sperm kullanımında %40-66 olarak bildirilmektedir.^{29,30}

Bizim serimizde fertilizasyon oranını %88.4 olarak bulduk bu oran literatüre kıyasla yüksek görün-

mektedir. TESE’de sperm çıkan siklusların sadece 3’ünde (fertilizasyon başarısızlığı %12) fertilizasyon olmadığı için embriyo transferi yapılamamıştır. Vicdan K ve ark. Fertilizasyon başarısızlık oranını %7 olarak bildirmişleridir.²¹ Bu oranlar TESE ile elde edilen spermatozoların çoğunluğunun efektif olduğunu göstermektedir.

KS hastalarda TESE/ICSI sonrası gebelik oranları %16-53.6 arasında bildirilmektedir.^{21,29,31} Bizim serimizde sperm bulunan 25 KS olgusunun 23’üne transfer yapıldı ve 10 gebelik elde edildi. Transfer başına gebelik oranı %45.5 idi. Bu oran literatür ile benzerlik göstermektedir. Bu 10 gebelikten bir biyokimyasal gebelik oldu ve 9 klinik gebelik oluştu (%36), bir abortus gerçekleşti (%1). Transfer yapılan 22 çiftin 8’i (%36.4) eve canlı bebek götürdü. Diğer taraftan 29 çalışmayı ve 410 ICSI siklusunu içeren bir metaanalizde 218 biyokimyasal gebelik (%43), 211 canlı doğum (%43) oranı bildirmişlerdir (14). Bu çalışmada canlıdoğan 8 bebeğin karyotipi ile ilgili bir veri bulunmamakla birlikte literatürde KS hastalarından olan bebeklerde anormal karyotip oranı diğer non-obs-trüktif azoospermiklerden farklı izlenmemiştir.^{21,32,33}

Bununla birlikte literatürde birçok çalışmada tedaviye alınan KS olgusu başına gebelik ve canlı doğum oranı belirtilmemiş olup TESE’de sperm çıkan olgularda gebelik ve canlı doğum oranları bildirilmiştir. TESE yapılan olgu başına canlı doğum oranı bir meta-analizde %16 olarak verilmektedir.¹⁴ Bizim serimizde buna göre 92 KS olgusundan 10’unda gebelik (%10,8) ve 8’inde canlı doğum elde edilebilmiştir (%8,6).

SONUÇ

Bu çalışmada KS olgularında TESE ile sperm bulma oranı %27.7 olarak tespit edildi. Sperm bulma ihti-

mali genç yaşta olanlarda, testis volümü ve hesaplanmış testosteron düzeyi yüksek olanlarda daha fazlaydı ve elde edilen sperm ile fertilizasyon oranı (%88.4) olarak saptandı. Gebelik ve canlı doğum oranları diğer IVF endikasyonları ile benzerlik göstermektedir. Ancak KS olgularında tedaviye alınan hasta başına eve bebek götürme oranı %8,6 olarak bulundu. İnfertilite nedeniyle başvuran KS’lu hastalarda eve canlı bebek götürme ihtimali ve tedavi maliyeti detaylı görüşülüp çiftler doğru bilgilendirildikten sonra bu hastalara tedavi planlaması yapılmalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Oğuz Ekmekçioğlu, Yılmaz Şahin, M. Ercan Aygen; **Tasarım:** Oğuz Ekmekçioğlu, Yılmaz Şahin; **Denetleme/Danışmanlık:** Oğuz Ekmekçioğlu, Yılmaz Şahin; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Sina Aria, Arzu Yurci, Semih Z. Uludağ, Doğan Durmaz, Emre Can Akınsal; **Analiz ve/veya Yorum:** Sina Aria, Oğuz Ekmekçioğlu, Yılmaz Şahin; **Kaynak Taraması:** Sina Aria, Oğuz Ekmekçioğlu, Yılmaz Şahin; **Makalenin Yazımı:** Sina Aria, Oğuz Ekmekçioğlu, Yılmaz Şahin; **Eleştirel İnceleme:** Oğuz Ekmekçioğlu, Yılmaz Şahin; **Malzemeler:** Arzu Yurci, Semih Z. Uludağ, Doğan Durmaz, Emre Can Akınsal.

KAYNAKLAR

- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* (London, England). 2004;364(9430):273-83. [Crossref]
- Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, Stella M, Scandellari C. High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(1):203-5. [Crossref] [PubMed]
- 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* (Oxford, England). 2004;19(5):1135-9. [Crossref] [PubMed]
- Aksğlaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *European journal of endocrinology*. 2013;168(4):R67-76. [Crossref] [PubMed]
- Aksğlaede L, Andersson AM, Jorgensen N, Jensen TK, Carlsen E, McLachlan RI, et al. Primary testicular failure in Klinefelter's syndrome: the use of bivariate luteinizing hormone-testosterone reference charts. *Clinical endocrinology*. 2007;66(2):276-81. [Crossref] [PubMed]
- Herlihy AS, Halliday JL, Cock ML, McLachlan RI. The prevalence and diagnosis rates of Klinefelter syndrome: an Australian comparison. *The Medical journal of Australia*. 2011;194(1):24-8. [Crossref] [PubMed]
- Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, Marin P, Rossato M, Garolla A, et al. Analysis of meiosis in intratesticular germ cells from subjects affected by classic Klinefelter's syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(10):3807-10. [Crossref] [PubMed]
- Forti G, Corona G, Vignozzi L, Krausz C, Maggi M. Klinefelter's syndrome: a clinical and therapeutic update. *Sexual development: genetics, molecular biology, evolution, endocrinology, embryology, and pathology of sex determination and differentiation*. 2010;4(4-5):249-58. [Crossref] [PubMed]
- Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* (London, England). 1992;340(8810):17-8. [Crossref]
- 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. *The New England journal of medicine*. 1998;338(9):588-90. [Crossref] [PubMed]
- Van Steirteghem AC, Liu J, Joris H, Nagy Z, Janssenswillen C, Tournaye H, et al. Higher success rate by intracytoplasmic sperm injection than by subzonal insemination. Report of a second series of 300 consecutive treatment cycles. *Human reproduction* (Oxford, England). 1993;8(7):1055-60. [Crossref] [PubMed]
- Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H, Liu J, Staessen C, Smitz J, et al. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Human reproduction* (Oxford, England). 1993;8(7):1061-6. [Crossref] [PubMed]
- 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 non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Fertility and sterility*. 2005;84(6):1662-4. [Crossref] [PubMed]
- 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. [Crossref] [PubMed]
- Oates RD. The genetic basis of male reproductive failure. *The Urologic clinics of North America*. 2008;35(2):257-70, ix. [Crossref] [PubMed]
- Tournaye H, Staessen C, Liebaers I, Van Assche E, Devroey P, Bonduelle M, et al. Testicular sperm recovery in nine 47,XXY Klinefelter patients. *Human reproduction* (Oxford, England). 1996;11(8):1644-9. [Crossref] [PubMed]
- 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. *Fertility and sterility*. 2000;74(5):925-9. [Crossref]
- 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(11):6263-7. [Crossref] [PubMed]
- 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):341-5. [Crossref] [PubMed]
- Boeri L, Palmisano F, Preto M, Sibona M, Capogrosso P, Franceschelli A, et al. Sperm retrieval rates in non-mosaic Klinefelter patients undergoing testicular sperm extraction: What expectations do we have in the real-life setting? *Andrology*. 2020. [Crossref]
- Vicdan K, Akarsu C, Sozen E, Buluc B, Vicdan A, Yilmaz Y, et al. Outcome of intracytoplasmic sperm injection using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in 83 azoospermic men with Klinefelter syndrome. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2016;42(11):1558-66. [Crossref] [PubMed]
- 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. [Crossref] [PubMed]
- Gies I, Oates R, De Schepper J, Tournaye H. Testicular biopsy and cryopreservation for fertility preservation of prepubertal boys with Klinefelter syndrome: a pro/con debate. *Fertility and sterility*. 2016;105(2):249-55. [Crossref] [PubMed]
- Plotton I, Giscard d'Estaing S, Cuzin B, Brosse A, Benchaib M, Lornage J, et al. Preliminary results of a prospective study of testicular sperm extraction in young versus adult patients with nonmosaic 47,XXY Klinefelter syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(3):961-7. [Crossref] [PubMed]
- 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. *Human reproduction* (Oxford, England). 2016;31(9):1952-9. [Crossref] [PubMed]
- Ando M, Yamaguchi K, Chiba K, Miyake H, Fujisawa M. Outcome of microdissection testicular sperm extraction in azoospermic patients with Klinefelter syndrome and other sex-chromosomal anomalies. *Systems biology in reproductive medicine*. 2013;59(4):210-3. [Crossref] [PubMed]
- Hailoglu AH, Tangal S, Gulpinar O, Onal K, Pabuccu R. Should repeated TESE be performed following a failed TESE in men with Klinefelter Syndrome? *Andrology*. 2014;2(1): 42-4. [Crossref] [PubMed]
- 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(6):1167-9. [Crossref]
- Ozveri H, Kayabasoglu F, Demirel C, Donmez E. Outcomes of Micro-Dissection TESE in Patients with Non-Mosaic Klinefelter's Syndrome without Hormonal Treatment. *International journal of fertility & sterility*. 2015;8(4):421-8.
- Friedler S, Razieli 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* (Oxford, England). 2001;16(12): 2616-20. [Crossref] [PubMed]
- Kahraman S, Findikli N, Berkil H, Bakircioglu E, Donmez E, Sertel S, et al. Results of preimplantation genetic diagnosis in patients with Klinefelter's syndrome. *Reproductive biomedicine online*. 2003;7(3):346-52. [Crossref]
- Miki T, Nagayoshi M, Takemoto Y, Yamaguchi T, Takeda S, Watanabe S, et al. Genetic risk of Klinefelter's syndrome in assisted reproductive technology. *Reproductive medicine and biology*. 2017;16(2):188-95. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Madureira C, Cunha M, Sousa M, Neto AP, Pinho MJ, Viana P, et al. Treatment by testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection of 65 azoospermic patients with non-mosaic Klinefelter syndrome with birth of 17 healthy children. *Andrology*. 2014;2(4):623-31. [Crossref] [PubMed]