

Klinefelter sendromlu azospermik olgularda testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) başarısı için prediktif faktörler

Predictive factors for testicular sperm extraction (TESE) success in azoospermic cases with Klinefelter syndrome

Mehmet Zeynel Keskin¹ Salih Budak¹ Can Köse² Özge Özer Kaya³
Taha Reşid Özdemir³ Yusuf Özlem İlbey¹

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Histoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Klinefelter sendromu (KS) olgularında testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) başarısı için prediktif parametrelerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda hastanemizde 2009-2014 yıllarında non-obstrüktif azospermi (NOA) nedeniyle TESE yapılmış 322 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan genetik analizi 47XXY - KS olarak saptanan 29 hasta çalışmaya alınarak yaş, FSH, LH, FSH/LH oranı, prolaktin, T ve E2 değerleri retrospektif olarak incelendi. Parametrelerin istatistiksel analizinde, $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaş, FSH, LH, FSH/LH oranı, Prolaktin, T ve E2 değerleri sırasıyla 32 yıl, 38.4 mIU/mL, 18.84 mIU/mL, 2.04, 11 ng/mL, 216.74 ng/dL ve 24.37 pg/mL olarak saptandı. TESE başarımlarımız % 37.9 idi. TESE başarısını belirlemede etkili tek parametre yaş faktörüydü ($p=0.007$). FSH, LH, FSH/LH oranı, prolaktin, T ve E2 parametrelerinin bağımsız örneklem t test değerleri sırasıyla $p=0.185$, $p=0.510$, $p=0.119$, $p=0.545$, $p=0.841$, $p=0.139$ olarak bulundu ve non-prediktif oldukları görüldü.

Sonuç: KS olgularında TESE başarısı için biyopsi dışında tek prediktif parametre yaştır. Otuz iki yaş ve altında TESE başarısı anlamlı derecede yüksektir.

Anahtar Sözcükler: İnfertilite, Klinefelter sendromu, TESE başarısı, prediktivite.

Abstract

Aim: It is aimed to identify the predictive factors for testicular sperm extraction (TESE) success in cases with Klinefelter syndrome (KS).

Materials and Methods: We retrospectively analyzed 322 patients that underwent TESE operation because of non-obstructive azoospermia (NOA) in our hospital between 2009 and 2014. Twenty-nine patients whose genetic analysis reported 47XXY - KS were included in our study. Age, FSH, LH, FSH/LH ratio, prolactin, T and E2 values of these 29 patients were analysed retrospectively. In statistical analysis of these parameters, p value < 0.05 was accepted as significant.

Results: The mean age, FSH, LH, FSH/LH ratio, prolactin, T and E2 value of the patients were; 32 years, 38.4 mIU/mL, 18.84 mIU/mL, 2.04, 11 ng/mL, 216.74 ng/dL and 24.37 pg/mL, respectively. Our TESE success was 37.9 %. Age was the only predictive parameter for TESE success ($p=0.007$). Independent sample t test values of FSH, LH, FSH/LH ratio, prolactin, T and E2 were $p=0.185$; $p=0.510$; $p=0.119$; $p=0.545$; $p=0.841$; $p=0.139$ respectively and were non-predictive.

Conclusion: In KS cases, the only predictive parameter for TESE success is age, except biopsy. TESE success was found significantly higher at 32 years of age and under.

Keywords: Infertility, Klinefelter syndrome, TESE success, predictivity.

Giriş

Klinefelter Sendromu (KS) ilk olarak 1942'de tanımlanmıştır (1). KS hastalarında tanı çoğunlukla erişkin dönemde infertilite şikayeti ile konurken, sadece %10 hastada tanı 14 yaşından önce konur (2,3).

Tüm infertil erkek hastaların %3'ü ve tüm non-obstrüktif azospermi (NOA) hastalarının %10'u KS teşhisi alır (4). KS, testiküler hipovolemi, androjenik yetersizlik ve azospermi ile karakterizedir (1). Epidemiyolojik çalışmalarda tüm KS hastalarının sadece %25'inin teşhis edildiği saptanmıştır (2).

KS hastalarında mevcut olan ekstra X kromozomu germ hücre dejenerasyonu yaparak infertiliteye yol açmaktadır (5). Bazı fokal alanlarda spermatogenez saptanabilmektedir, non-mozaiik KS hastalarında ejakulatta spermatozoa bulunabilmektedir. KS hastalarında sperm eldesi çoğunlukla testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ve mikro-diseksiyon TESE yöntemi ile sağlanmaktadır (6). TESE yönteminden önce KS infertilitesi tedavisi mümkün olmayan bir durum olarak kabul edilirken TESE + İntrastoplazmik Sperm İnjesiyonu (ICSI) kullanımı sonrası tedavi edilebilir duruma gelmiştir (7).

Literatürde KS hastalarında TESE ile sperm eldesi %50 olarak raporlanmıştır ve normal karyotipli non-obstrüktif azospermili hastalarla benzer bulunmuştur (8,9). KS tanılı hastalarda TESE ile sperm bulma başarısının belirteçleri üzerinde literatürde çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda hastaların yaşı tek önemli prognostik faktör olarak saptanmıştır (9-14). Biz de bu çalışmamızda KS olgularında TESE öncesi sperm bulma başarısını etkileyebilecek prediktif faktörlerin belirlenmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2009-Aralık 2014 tarihleri arasında, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Merkezinde NOA nedeniyle TESE yapılmış 322 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan genetik analizi 47XXY – KS olarak saptanan 29 hasta çalışmaya alındı. Hastaların retrospektif olarak anamnez, fizik muayene (FM), testis volümü, folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinleştirici hormon (LH), FSH/LH oranı, prolaktin, total testosteron (T) ve estradiol (E2) sonuçları incelendi. Kan örnekleri sabah saat 10.00 öncesinde aç karna alındı. Hormon analizi Roche Cobas e601 HITACHI cihazı yardımıyla mikropartikül enzim immunoassay yöntemiyle yapılmıştır. Spermiyogram analizleri WHO 2010 kriterleri (15) esas alınarak en az 2 kez yapıldı. Kromozom analizi için hastalara ait periferik venöz kan örneklerine 72 saatlik fitohemaglütinin ile indüklenmiş hücre kültürü uygulandı. Takiben konvansiyonel sitogenetik yöntemler kullanılarak analiz edilen örneklerin tümünde 47,XXY karyotipi saptandı.

Testiküler sperm eldesi için TESE yöntemi kullanıldı. İşlem spinal anestezi altında yapıldı. Rapheden yapılan vertikal insizyonla testise ulaşıldı. Spesimen embriyolog tarafından parçalanıp homojenize edildikten sonra x200 büyütme ile incelendi. Tek tarafta spermatozoa bulunmazsa diğer tarafa geçildi. İstatistiksel analiz için IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Statistics Software 22 programı kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. TESE öncesi tüm hastaların aydınlatılmış onamı alındı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen KS tanılı ve azospermi nedeniyle TESE yapılan 29 hastanın yaş, FSH, LH, FSH/LH oranı, prolaktin, T ve E2 düzeylerinin ortalama değerleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1. Hastaların Ortalama Verileri (n=29).

	Ort.	Min.	Maks.	Std. Sapma
Yaş (yıl)	32.43	23	49	6.26
FSH (mIU/mL)	38.4	21.93	62.69	10.94
LH (mIU/mL)	18.84	8.72	28.65	6
FSH/LH oranı	2.04	0.89	3.07	0.65
Prolaktin (ng/mL)	11	2.50	14.80	3.98
T (ng/dL)	216.74	2	425	145.63
E2 (pg/mL)	24.37	5	36	12.47

Hastalar TESE sonuçlarına göre 2 gruba ayrıldı. TESE işleminde sperm bulunmayan hastalar grup 0 (n=18) ve sperm bulunan hastalar ise grup 1 (n=11) olarak belirlendi ve TESE sonuçlarına göre ortalama değerler Tablo 2'de gösterilmiştir. Çalışmamızda TESE ile sperm bulma oranımız %37.9 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında sadece yaş parametresinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Bağımsız örneklem t test $p=0.007$); FSH, LH, FSH/LH oranı, Prolaktin, T ve E₂ için bağımsız örneklem t test değerleri sırasıyla $p=0.185$; $p=0.510$; $p=0.119$; $p=0.545$; $p=0.841$; $p=0.139$ olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-2).

Tartışma

Non-mozaiik KS, 47XXY karyotipe sahip olan ve NOA nedeni olan bir durumdur. Yapılan bir çalışmada fazladan X kromozomunun olguların %53'ünde paternal mayozis I, %34'ünde maternal mayozis I, %9'unda maternal mayozis II ve %3'ünde ise post-zigotik hatalardan kaynaklandığı ortaya konulmuştur (16). Non-mozaiik KS hastada ilk cerrahi sperm eldesi ile gebelik 1996 yılında (17) ve ilk canlı doğum 1997 yılında sağlanmıştır (18).

Literatürde KS olgularında sperm bulma başarısı %44 (%16-60) olarak saptanmıştır (19). TESE ve mikro-diseksiyon TESE ile sperm bulma oranları karşılaştırıldığında ise TESE ile %42, mikro-diseksiyon TESE ile %55 olarak saptanmıştır. Testisten sperm eldesi, fertilizasyon, implantasyon ve canlı doğum oranları karyotip olarak normal olan NOA hastalarında da benzer bulunmuştur (8,9,19). Çalışmamızda sperm eldesi oranı

%37.9 olarak saptanmıştır. Literatürde non-mozaiik 47,XXY olgularından yapılan ICSI'nin gebelikte sonuçlandığı 200 vaka mevcuttur (3). 38 gebeliğin dahil olduğu bir çalışmada 34'ü normal karyotipli, 2'si normal karyotipe sahip düşükle, 1'i karyotipi yapılmamış sağlıklı yenidoğanla sonuçlanmış, 1'i de fetusta prenatal olarak 47,XXY saptanmış (20).

Tablo-2. Ortalama Verilerin TESE Gruplarına Göre Dağılımı ve p Değerleri.

TESE		Yaş (yıl)	FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)	FSH/LH oranı	Prolaktin (ng/mL)	T (ng/dL)	E2 (ng/dL)
0	N (%62.1)	18	18	18	18	18	18	18
	Ortalama	34.72	41.13	17.87	2.27	10.38	209.52	18.51
	Minimum	26	21.93	8.72	1.5	2.5	2	5
	Maksimum	49	62.69	28.65	3.07	14.8	410	32
	Std. Sapma	6.22	10.77	7.05	06	4.65	163.04	13.34
1	N (%37.9)	11	11	11	11	11	11	11
	Ortalama	28.3	32.25	20.53	1.63	12.25	229.37	32.18
	Minimum	23	22.8	16.85	0.89	9.63	146	25
	Maksimum	35	44.5	25.64	2.12	14.42	425	36
	Std. Sapma	3.88	9.81	3.82	0.59	2.42	131.11	6.24
p değeri		0.007*	0.185	0.510	0.119	0.545	0.841	0.139

*: İstatistiksel olarak anlamlı.

Literatürde KS olgularında sperm bulma başarısı %44 (%16-60) olarak saptanmıştır (19). TESE ve mikro-diseksiyon TESE ile sperm bulma oranları karşılaştırıldığında ise TESE ile %42, mikro-diseksiyon TESE ile %55 olarak saptanmıştır. Testisten sperm eldesi, fertilizasyon, implantasyon ve canlı doğum oranları karyotip olarak normal olan NOA hastalarında da benzer bulunmuştur (8,9,19). Çalışmamızda sperm eldesi oranı %37.9 olarak saptanmıştır. Literatürde non-mozaiik 47,XXY olgularından yapılan ICSI'nin gebelikte sonuçlandığı 200 vaka mevcuttur (3). 38 gebeliğin dahil olduğu bir çalışmada 34'ü normal karyotipli, 2'si normal karyotipe sahip düşükle, 1'i karyotipi yapılmamış sağlıklı yenidoğanla sonuçlanmış, 1'i de fetusta prenatal olarak 47,XXY saptanmış (20).

KS hastalarında TESE başarısı için prediktif faktörler üzerine literatürde çalışmalar mevcuttur. Yaş, serum hormon düzeyleri, testis volümü gibi parametreler prediktivite açısından hep ilgi uyandırmıştır. Madgar ve ark. (21), yaptıkları 20 hastalık çalışmada yüksek testis volümü ve testosteron düzeyi TESE başarısı için pozitif prediktif faktör olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın aksini bildiren yayınlar çok daha fazladır (10,14,22-24). Literatürde yaş faktörünün TESE başarısı için tek prediktif parametre olduğunu saptayan çalışmalar ağırlıktadır (9-14). Aksglaede ve ark. (7) yayınladıkları derlemede de, yaş faktörünün KS hastalarında TESE başarısı için tek prediktif parametre olduğu bildirilmiştir.

Greco ve ark. (25) yaptıkları çalışmada ise TESE ile sperm bulunan ve bulunmayan hastalar arasında yaş parametresinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Ferhi ve ark. (14), yayınlarında, çalışmada testis hacmi, FSH, inhibin B değerlerinin KS hastalarında non-prediktif olduğu, sadece yaş parametresinin TESE prediktivitesi için değerli olduğu, ayrıca yaşın prediktivite açısından ileri derecede anlamlı olduğu sınır değer 32 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda TESE başarısı için prediktif parametreler değerlendirildi. Bu amaçla yaş, FSH, LH, FSH/LH oranı, prolaktin, T ve E₂ parametreleri incelendi. Tüm hastaların testis volüm ölçümlerine ulaşamadığı için ve diagnostik biyopsi artık önerilmediği için testis volümü ve patoloji sonuçları prediktivite açısından değerlendirmeye alınmamıştır. Çalışmamıza göre, sadece yaş faktörü TESE başarısı için prediktif parametredir ve çalışmamızda bu prediktivitede sınır değer 32 yaş olarak saptanmış, diğer yandan serum hormon düzeylerinin prediktif olmadığı saptanmıştır.

Sonuç

Çalışmamızın verilerine göre, KS teşhisi olan azospermik hastalarda TESE ile sperm bulma oranı %37.9'dur. KS hastalarında 32 yaş ve altında TESE başarısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ve yaş, tek prediktif faktördür. Serum hormon düzeylerinin prediktivitesi yoktur.

Kaynaklar

1. Klinefelter HF Jr, Reifenstein EC Jr, Albright F. Syndrome characterized by gynaecomastia, aspermatogenesis without aleydigism and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1942;2(11):615-27.
2. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: A national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):622-6.
3. Tüttelmann F, Gromoll J. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod* 2010;16(6):386-95.
4. Mau-Holzmann UA. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res* 2005;111(3-4):317-36.
5. 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;12(1):39-48.
6. Tournaye H, Staessen C, Liebaers I, et al. Testicular sperm recovery in nine 47,XXY Klinefelter patients. *Hum Reprod* 1996;11(8):1644-9.
7. Aksglaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: A review. *Eur J Endocrinol* 2013;168(4):67-76.
8. Yarali H, Polat M, Bozdogan G, et al. TESE-ICSI in patients with non-mosaic Klinefelter syndrome: A comparative study. *Reprod Biomed Online* 2009;18(6):756-60.
9. Bakircioglu ME, Ulug U, Erden HF, et al. Klinefelter syndrome: Does it confer a bad prognosis in treatment of nonobstructive azoospermia? *Fertil Steril* 2011;95(5):1696-9.
10. Verhaeue 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? *Hum Reprod* 2004;19(5):1135-9.
11. 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(5):1082-6.
12. Kyono K, Uto H, Nakajo Y, Kumagai S, Araki Y, Kanto S. Seven pregnancies and deliveries from non-mosaic Klinefelter syndrome patients using fresh and frozen testicular sperm. *J Assist Reprod Genet* 2007;24(1):47-51.
13. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol* 2009;182(3):1108-13.
14. Ferhi K, Avakian R, Griveau JF, Guille F. Age as only predictive factor for successful sperm recovery in patients with Klinefelter's syndrome. *Andrologia* 2009;41(2):84-7.
15. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed. WHO 2010.
16. Jacobs PA, Hassold TJ, Whittington E, et al. Klinefelter's syndrome: An analysis of the origin of the additional sex chromosome using molecular probes. *Ann Hum Genet* 1988;52(2):93-109.
17. Staessen C, Coonen E, Van Assche E, et al. Preimplantation diagnosis for X and Y normality in embryos from three Klinefelter's patients. *Hum Reprod* 1996;11(8):1650-3.
18. Bourne H, Stern K, Clarke G, Pertile M, Speirs A, Baker HW. Case Report: Delivery of normal twins following the intracytoplasmic injection of spermatozoa from a patient with 47,XXY Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod* 1997;12(11):2447-50.
19. Fullerton G, Hamilton M, Maheshwari A. Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labelled as infertile in 2009? *Hum Reprod* 2010;25(3):588-97.
20. Tachdjian G, Frydman N, Morichon-Delvallez N, et al. Reproductive genetic counseling in non-mosaic 47,XXY patients: Implications for preimplantation or prenatal diagnosis: Case report and review. *Hum Reprod* 2003;18(2):2715.
21. Madgar I, Dor J, Weissenber 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):1167-9.
22. Tsujimura A. Microdissection testicular sperm extraction: Prediction, outcome and complications. *Int J Urol* 2007;14(10):883-9.
23. Seo JT, Park YS, Lee JS. Successful testicular sperm extraction in Korean Klinefelter syndrome. *Urology* 2004;64(6):1208-11.
24. Koga M, Tsujimura A, Takeyama M, et al. Clinical comparison of successful and failed microdissection testicular sperm extraction in patients with nonmosaic Klinefelter syndrome. *Urology* 2007;70(2):341-5.
25. Greco E, Scarselli F, Minasi MG, et al. Birth of 16 healthy children after ICSI in cases of nonmosaic Klinefelter syndrome. *Hum Reprod* 2013;28(5):1155-60.