

# 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

Cem Yücel<sup>1</sup>, Orçun Çelik<sup>1</sup>, Mehmet Zeynel Keskin<sup>1</sup>, Özgür Çakmak<sup>1</sup>, Ülkü Küçük<sup>2</sup>, Zafer Kozacıoğlu<sup>1</sup>

### ÖZ

**AMAÇ:** Klinefelter sendromlu (KS) ve normal karyotipli (46XY) nonobstrüktif azospermili (NOA) hastalarda mikroskopik testiküler sperm ekstraksiyonu (mTESE) sonuçlarını karşılaştırarak KS'nin mTESE sonuçlarına etkilerini ortaya koymak.

**GEREÇ ve YÖNTEMLER:** Kurumumuzda mTESE operasyonu olan hastaların medikal verilerini retrospektif olarak inceledik. Hastalar, genetik sonuçlarına göre normal karyotipli (grup 1) ve KS'li (grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup yaş, infertilite süresi, hormon profili, mTESE'de sperm elde etme oranı ve testiküler histopatolojilerine göre karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** Çalışmaya 413 hasta dahil edildi. Bu hastaların yaş ortalaması 34,4±5,7 yıldır. Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması 34,8±6,1 yıl, grup 2'deki hastaların yaş ortalaması 30,8±4,8 yıldır. İki grup arasında hasta yaşı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur (p=0,098). Testosteron düzeyi ve sperm elde etme oranı grup 1'de grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Foliküler uyarıcı hormon düzeyi, luteinizan hormon düzeyi grup 2'de grup 1'e göre istatistiksel anlamlı yüksekti. İnfertilite süresi, östradiol düzeyi ve prolaktin düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

**SONUÇ:** KS'li hastalarda mTESE başarısının normal karyotipli hastalara göre daha düşük olduğu gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Klinefelter sendromu; azospermi; testiküler sperm ekstraksiyonu; infertilite

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** We aimed to compare the results of microscopic testicular sperm extraction (mTESE) with Klinefelter syndrome (KS) and normal karyotype nonobstructive azoospermia (NOA) patients to determine the effects of KS on mTESE results.

**MATERIAL and METHODS:** We retrospectively reviewed the medical data of patients with the diagnosis of NOA who had undergone the mTESE operation in our institution. According to the genetic results, patients were divided into two groups with normal karyotype (group 1) and KS (group 2). These two groups were compared according to age, duration of infertility, hormone profile, sperm retrieval rate and testicular histopathology.

**RESULTS:** In this study, 413 patients were included. The mean age of these patients is 34.4±5.7 years. The mean age of the patients in group 1 was 34.8±6.1 years, and in group 2 was 30.8±4.8 years. There was no statistically significant difference in age between the two groups (p=0.098). Testosterone level and sperm retrieval rate were statistically higher in group 1 than in group 2. Follicular stimulating hormone level and luteinizing hormone level were statistically higher in group 2 than in group 1. There was no statistically significant difference between groups in terms of duration of infertility, estradiol level and prolactin level.

**CONCLUSION:** In patients with KS, mTESE success was observed to be lower than in patients with normal karyotype.

**Keywords:** Klinefelter syndrome; azoospermia; testicular sperm extraction; infertility

## GİRİŞ

Klinefelter sendromu (KS) erkeklerde fazladan bir X kromozomunun olmasıyla karakterize en sık görülen seks kromozom bozukluğu olup yenidoğan erkek bebeklerdeki prevalansı 1:500 ile 1:700 aralığında olduğu bilinmektedir.<sup>[1]</sup> İlk kez 1942 yılında uzun vücut yapısı, dişi vücut fenotipi, jinekomasti, küçük testisler ve infertilite semptomlarından oluşan bir sendrom olarak tanımlanmıştır.<sup>[2]</sup> KS, infertil

<sup>1</sup>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir  
<sup>2</sup>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir

### Yazışma Adresi/ Correspondence:

Uzm. Dr. Cem Yücel  
Yenişehir Mah, Gaziler Cad. No: 468, 35100 Konak/İzmir, Türkiye  
Tel. +90 537 667 69 83  
E-mail: meclecuy@hotmail.com

**Geliş/ Received:** 21.01.2018

**Kabul/ Accepted:** 07.02.2018

hastaların %3, azospermik hastaların ise %11,9'inde görülmektedir.<sup>[3]</sup> Non-mozaiik (47, XXY) veya mozaiik formda (47, XXY/46, XY) görülebilir. KS'li hastalar %85 non-mozaiik forma sahiptir. Mozaiik forma sahip hastaların ejakülatlarında sperm bulunmasına rağmen non-mozaiik forma sahip hastalar sıklıkla steril olmaktadır. KS'li hastalarda testiküler dejenerasyon fetal hayatta başlayıp, infant ve puberte dönemlerinde devam edip, erişkin yaşta azospermiye yol açacak kadar testiküler dokuda bozulmaya yol açabilmektedir.<sup>[4]</sup> Bu hastaların testislerindeki bozulmaya rağmen fokal alanlarda spermatogenez görülebilmektedir. Mikroskopik testiküler sperm ekstraksiyonu (mTESE) ve intrastoplasmik sperm enjeksiyon (ICSI) yöntemleriyle, bu hastaların kendi çocuklarına biyolojik baba olmaları sağlanabilmektedir.<sup>[5]</sup> KS'li hastalarda mTESE'de sperm elde etme oranları literatürde %16 ile %60 aralığındadır.<sup>[6]</sup> Bu çalışmanın amacı KS'li ve normal karyotipli nonobstrüktif azospermili (NOA) hastalarda mTESE sonuçlarını karşılaştırarak KS'nin mTESE sonuçlarına etkilerini ortaya koymaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışma dizaynı ve hastalar

Kurumumuzda 2008 ile 2018 yılları arasında NOA tanılı hastalarda yapılan mTESE operasyonlarının tıbbi verileri retrospektif olarak gözden geçirildi. NOA tanısı klinik bulgular, medikal hikaye, fizik muayene, serum hormon düzeyleri, genetik analiz ve Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği gibi, iki semen analizi ile doğrulandı. Semen analizleri 3–4 günlük cinsel perhiz sonrası elde edildi. Tüm hastaların serum testosteron (T), foliküler uyarıcı hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), östradiol (E2), prolaktin (PRL) ve genetik analiz (karyotip analizi ve Y kromozomu mikrolelesyon analizi) sonuçları değerlendirildi. Hormon profili için hastalardan sekiz saatlik açlık sonrasında antekubital venden kan alındı. Hormon analizi, Roche Cobas e601 HITACHI cihazı yardımıyla mikropartikül enzim immunoassay yöntemiyle yapıldı. Kromozom analizi için hastalara ait periferik venöz kan örneklerine 72 saatlik fitohemaglutinin ile indüklenmiş hücre kültürü uygulandı. Takiben, konvensiyonel sitogenetik yöntemler kullanılarak 47 XXY karyotip varlığı araştırıldı. Kliniğimizde mTESE operasyonu öncesi Y kromozom mikrolelesyon analizi tüm hastalara yapılarak AZFa ve AZFb mikrolelesyonu olan hastalara mTESE önerilmemektedir. Ek anomali olasılığını dışlamak amacıyla, tüm hastaların eksternal organlarının fizik muayenesi yapıldı. Çalışmaya 413 hasta dahil edildi. Bu hastalar genetik analiz sonuçlarına göre non-mozaiik KS olan (47XXY) ve normal karyotipli (46 XY) olan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Bu gruplar, yaş, infertilite süresi,

hormon profili, mTESE'de sperm elde etme oranlarına ve testis biyopsisi histopatolojik sonuçlarına göre karşılaştırıldı. Non-mozaiik KS dışında genetik anamolisi olan, vazektomi hikayesi olan, testiküler travma hikayesi olan, malign hastalık hikayesi olan, azospermisi obstrüktif bir sebebe bağlı olan ve birden fazla mTESE operasyonu olan hastalar çalışmadan dışlandı.

### mTESE tekniği

mTESE operasyonunun planlandığı gün ek bir semen örneği daha alınıp, spermatozoa olmadığı doğrulandı. mTESE operasyonu öncesi tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Tüm hastalar mTESE operasyonunu spinal anestezi ile oldular. Raphe skrotumdan orta hat vertikal insizyon yapılarak, skrotal katlar geçilip büyük testise ulaşıldı. Tunika vajinalis açıldı ve testisi çevreleyen tunika albuginea vizüelize edildi. Bu aşamadan sonra, operasyon 20x büyütmeleli operasyon mikroskobu altında gerçekleştirildi. Schlegel ve ark.'nın tarif ettiği gibi, tunika albugineayada antimezenterik alandan avasküler bir alan seçilerek ince bir bistüri ile 3 cm'lik bir kesi yapıldı.<sup>[7]</sup> Testiküler parankim içindeki opak, büyük, beyaz tübüllerden küçük örnekler alındı. Her örnek, solüsyon ile dolu petri kabına konuldu. Tüm örnekler, hızlıca spermatozoa varlığını araştırmak amacıyla embriyolog tarafından 200x büyütmeleli mikroskop ile değerlendirildi. ICSI için uygun spermatozoa bulunduğunda, operasyon sonlandırıldı. İlk örneklerde spermatozoa saptanamadığında, aynı testisten ek örnekler yollandı. Büyük testisten yollanan örneklerde spermatozoa bulunmadığı durumlarda, karşı testisten de örnek yollandı.

### Histopatolojik analiz

Testiküler histopatolojiyi belirlemek için, tüm testiküler biyopsi örnekleri Bouin solüsyonunda fikse edildikten sonra doku takip işleminin ardından parafin bloklara gömüldü ve 4 µm kalınlığında kesitler alınıp hematoksilin ve eozin boyamanın ardından 400x büyütmeleli mikroskop ile, patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Her biyopsi örneği için en az 100 seminifer tübülün germinal epitelyumu değerlendirildi. Germinal epitelyum varlığı saptanan tüm biyopsi örneklerinin spermatogenez durumu Johnsen skoru (JS) kullanılarak belirlendi. JS'ye göre her tübül örneğinin germinal epitelyumuna doku matürasyonuna ve spermatogenez durumuna göre 1 ile 10 arasında puan verildi. Bu skorlama sisteminde; tübüller sklerozis 1, sadece sertoli hücreleri 2, sadece spermatogonia 3, primer spermatosit evresinde duraksama 4 veya 5, erken spermatit evresinde duraksama 6 veya 7, geç spermatit evresinde duraksama 8 veya 9, tam spermatogenez 10 olarak skorlandı.<sup>[8]</sup> Her biyopsi örneği için ortalama JS

hesaplandı. Testiküler biyopsi örneklerinin klasifikasyonu şu şekilde yapıldı: normal spermatogenez (NS) (ortalama JS; 10), hypospermatogenez (HS) (ortalama JS; 8–9), geç maturasyon duraksaması (LMA) (ortalama JS; 6–7), erken maturasyon duraksaması (EMA) (ortalama JS; 3–4–5), Sertoli cell only (SCO) (ortalama JS; 2), ve tübüllerin hiyalizasyonu (HT) (ortalama JS; 1).

## İstatistiksel analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile sınıandı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde, nümerik değişkenler ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak betimlendi. İki kategorik değişken arasındaki ilişki Ki-kare testi ile araştırıldı. İki bağımsız ortalama Student t Testi veya Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. İki deneme bağımsız değişken ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Veri analizleri SPSS versiyon 22.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) programı kullanılarak gerçekleştirildi ve <0,05'lik bir p değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 413 hasta dahil edildi. Bu hastalarda: ortalama yaş 34,4±5,7 yıl; ortalama infertilite süresi 7,1±5,1 yıl; ortalama T düzeyi 373,1±186,2 ng/dL; ortalama E2 düzeyi 26,3±12,4 pg/mL; ortalama FSH düzeyi 22,6±18,2 mIU/mL; ortalama LH düzeyi 9,8±9,2 mIU/mL; ortalama PRL düzeyi 10,8±5,7 ng/mL ve ortalama sperm elde etme oranı %56,9 olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastalar

karyotip analizi sonuçlarına göre iki gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen 413 hastanın 372'sinde normal karyotip (grup 1), 41'inde non-mozaiik KS (grup 2) saptandı. Grup 1'deki hastaların ortalama yaşı 34,8±6,1 yıl; grup 2'deki hastaların ortalama yaşı 30,8±4,8 yıldır. Bu fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,098). Grup 1'deki hastaların %59,7 (222/372), grup 2'deki hastaların %31,7 (13/41)'inde mTESE'de spermatozoa elde edildi. İki grup arasında T düzeyi, FSH düzeyi, LH düzeyi, sperm elde etme oranı ve histopatoloji açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. İnfertilite süresi, E2 düzeyi ve PRL düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. İki grubun mTESE sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 1'de özetlendi. KS'li hastalarda sperm elde etme oranları fibrotik histopatolojili hastalarda %0 (0/14); SCO'lu hastalarda %25 (2/8); EMA'lı hastalarda %20 (1/5); LMA'lı hastalarda %60 (6/10) ve HS'li hastalarda %100 (4/4) olarak saptandı. KS'li hastalarda, mTESE'de sperm elde edilebilen hastalarda ortalama T düzeyi 312,7±182,9 ng/dL, sperm elde edilemeyen hastalarda 306,1±197,8 ng/dL olarak bulundu.

## TARTIŞMA

İnfertilite genel olarak üreme fonksiyonunun yerine getirilememesi olarak tanımlanır. Gebelikle ilgili herhangi bir koruma önlemi olmaksızın bir yıl düzenli cinsel ilişkiye rağmen çocuk sahibi olamayan çiftler için infertilite söz konusudur. İnfertilite oranı toplumda %10–15 arasında görülmektedir.<sup>[9]</sup> Bu çalışmada, bizim tek merkezimizde

**Tablo 1.** Normal Karyotipli ve Klinefelter Sendromlu hastaların karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n=413)	Normal karyotip (n=372)	Klinefelter sendromu (n=41)	p değeri
Yaş (yıl)	34,4±5,7	34,8±6,1	30,8±4,8	0,098
İnfertilite süresi (yıl)	7,1±5,1	7,3±4,7	6,2±6,9	0,126
SRR (%)	56,9	59,7	31,7	<0,01
T (ng/dL)	373,1±186,2	380,3±178,9	308,2±191,3	<0,01
E2 (pg/mL)	26,3±12,4	28,3±13,8	26,1±12,5	0,682
FSH (mIU/mL)	22,6±18,2	20,5±18,2	42,1±18,4	<0,01
LH (mIU/mL)	9,8±9,2	8,8±5,8	19,3±10,1	<0,01
PRL (ng/mL)	10,8±5,7	10,8±6,3	10,9±4,8	0,879
<b>Histopatoloji (n,%)</b>				
Fibrotik	52 (12,5)	38 (10,2)	14 (34,1)	
SCO	99 (23,9)	91 (24,4)	8 (19,5)	
EMA	81 (19,6)	76 (20,4)	5 (12,1)	
LMA	52 (12,5)	42 (11,2)	10 (24,3)	<0,01
HS	41 (9,9)	37 (9,9)	4 (9,7)	
NS	88 (21,3)	88 (23,6)	0 (0)	

SRR: sperm elde etme oranı, T: testosteron, E2: östradiol, FSH: foliküler stimüle edici hormon, LH: lüteinizan hormon, PRL: prolaktin, SCO: sertoli cell only sendromu, EMA: erken maturasyon arresti, LMA: geç maturasyon arresti, HS: hipospermatogenezis

10 yıllık sürede KS'li infertil hastalarda mTESE deneyi-  
mimiz özetlenmiştir. KS'li hastalarda testiküler histopa-  
tolojinin çocukluk döneminden başlayarak bozulduğu  
bilinmektedir.<sup>[4]</sup> Bu bozulma erişkin yaşta NOA'ya se-  
bep olarak bu hastalarda infertiliteye yol açmaktadır. KS  
hastalarda TESE ile ilk sperm eldesi 1996 yılında ve ilk  
canlı doğumda 1997 yılında sağlanmıştır.<sup>[9]</sup> Literatürde  
KS'li hastalarda TESE'de sperm elde etme oranları, de-  
ğişik çalışmalarda %16 ile %60 arasında değişmektedir.  
<sup>[6]</sup> Sabbaghian ve ark., 134 KS'li ve 537 normal karyo-  
tipli hastayı karşılaştırdıkları çalışmalarında, sperm elde  
etme oranını sırasıyla %28,4 ve %22,2 saptamış ve bu  
farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını rapor-  
lamışlardır.<sup>[10]</sup> Bir başka çalışmada, Bakırcıoğlu ve ark.,  
106 KS'li ve 379 normal karyotipli hastanın TESE so-  
nuçlarını karşılaştırmış ve KS'li hastalarda %47, normal  
karyotipli hastalarda ise %50 sperm elde etme oranları  
bulmuşlardır.<sup>[11]</sup> Bu çalışmalardan farklı olarak, biz çalış-  
mamızda KS'li hastalarda sperm elde etme oranını %31,7  
normal karyotipli hastalarda %59,7 olarak bulduk. KS'li  
hastalarda sperm elde etme oranımız literatürle orantılı  
olmakla birlikte, normal karyotipli hastalarda sperm elde  
etme oranımız literatüre göre yüksektir. Bu yüksekliğin  
sebebinin, çalışmamızda sadece mikroskopik TESE tek-  
niğinin kullanılmış olması ve TESE sonucunu olumsuz  
etkileyebilecek faktörlere sahip birçok hastanın çalışma  
dışı bırakılması olduğunu düşünmekteyiz.

Okada ve ark., yaptıkları çalışmada, hasta yaşının artması-  
nın KS'li hastalarda mTESE başarısı için olumsuz bir fak-  
tör olduğunu bulmuş ve mTESE başarısı için 35 yaş kritik  
yaş olarak saptamışlardır.<sup>[12]</sup> Benzer şekilde Ferhi ve ark.,  
KS'li hastalarda sadece hasta yaşının mTESE başarısı için  
prediktif faktör olduğunu ve mTESE başarısı için 32 ya-  
şın kritik yaş olduğunu raporlamışlardır.<sup>[13]</sup> Çalışmamızda,  
KS'li hastalarda ortalama yaş 30,8 yıl olarak saptanmış ve  
normal karyotipe sahip gruptan daha düşük bir ortalama  
yaş gözlenmesine rağmen bu farklılık istatistiksel olarak an-  
lamlı olarak saptanmamıştır.

Çalışmamızda KS'li hastalarda mTESE öncesi androjen  
tedavisi uygulanmamıştır. KS'li hastalarda peripubertal  
dönemde normal pubertal gelişim için androjen yerine  
koyma tedavisinin faydalı etkileri olacağı gösterilmesine  
rağmen, bu tedavinin infertil hastalarda mTESE'den en az  
altı ay önce kesilmesi önerilmektedir.<sup>[6]</sup> Alternatif terapö-  
tik seçenek olarak aromataz inhibitörleri (anastrozol or  
testolaktam), klomifen veya insan koryonik gonadotropin  
(hCG) hormonu kullanılabilmesine rağmen, bu konuda  
literatürde yeterli kontrollü çalışma yoktur.

KS'li hastalarda testiküler patolojideki bozulma, TESE'de  
sperm elde etme üzerine etkisi olan en önemli prediktif

faktörlerden biridir. KS'li hastalarda testis histopatolojisi,  
sıklıkla skleroz, seminifer tübüllerde halizasyon ve Sertoli  
cell only olarak saptanmaktadır.<sup>[14]</sup> Çalışmamızda literatür  
ile uyumlu olarak, KS'li hastalarda en sık görülen testiküler  
histopatoloji, tübüllerin fibrozisi olarak gözlenmiştir.

Çalışmamızda, KS'li hastalarda FSH düzeyi normal karyo-  
tipli hastalara göre yüksek saptanmıştır. FSH düzeyinin yük-  
sek olmasının, TESE'de sperm bulma olasılığını istatistiksel  
olarak anlamlı olmasa da arttırdığını gösteren çalışmalar  
vardır.<sup>[5,15]</sup> Yapılan bir çalışmada, NOA tanılı hastalar TESE  
operasyonu öncesi kan FSH düzeyleri <15, 15–30, 31–45,  
ve >45 IU/mL olmak üzere dört ayrı gruba ayrılmış ve TESE  
sonrasında gruplar arasında sperm bulma oranları açısından  
anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür.<sup>[16]</sup> Dolayısıyla,  
serum FSH düzeyinin normal olması spermatozoa bulma  
ihtimalini arttırmayacağı gibi, yüksek FSH düzeyi de sper-  
matozoa bulunmayacağı anlamına gelmemektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama inferilite süre-  
lerinin uzun olduğu gözlenmiştir. Bu sürenin uzun olması-  
nın sebebi, infertilite kliniğimize başvuran hasta popülasyo-  
nunun kırsal kesimden gelmesi ve sosyoekonomik düzeyinin  
düşük olmasına bağlı olarak sağlık kurumlarından uygun te-  
daviyi zamanında alma konusunda yetersiz kalmaları olabilir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları vardır. Çalışmamızın ilk  
limitasyonu retrospektif olmasıdır. Çalışmamıza dahil edi-  
len hastaların vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanım  
özelliklerinin değerlendirilmemiş olması bir diğer limitas-  
yondur. Çalışmamıza dahil edilen hastaların operasyon-  
larının tek cerrah tarafından yapılmamış olması ve hasta  
sayısının fazla olmasına rağmen çalışmamızın tek merkezli  
olması, limitasyon olarak kabul edilebilir. TESE'de elde  
edilen her sperm ICSI'da kullanılmamaktadır. Hastaların  
ICSI sonrası üreme sonuçlarının çalışmaya dahil edilme-  
mesi çalışmamız için limitasyondur.

#### Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

#### Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

#### Peer-review

Externally peer-reviewed.

#### Conflict of Interest

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors

#### Financial Disclosure

No financial disclosure was received.

## KAYNAKLAR

1. Corona G, Pizzocaro A, Lanfranco F, Garolla A, Pelliccione F, Vignozzi L, et al. On behalf of the Klinefelter Italian Group (KING). Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2017;23:265–75. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx008>

2. Majzoub A, Arafa M, Al Said S, Agarwal A, Seif A, Al Naimi A, El Bardisi H. Outcome of testicular sperm extraction in nonmosaic Klinefelter syndrome patients: what is the best approach? *Andrologia* 2016;48:171–6. <https://doi.org/10.1111/and.12428>
3. Ozveri H, Kayabasoglu F, Demirel C, Donmez E. Outcomes of micro-dissection TESE in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome without hormonal treatment. *Int J Fertil Steril* 2015;8:421–8.
4. Rohayem J, Fricke R, Czeloth K, Mallidis C, Wistuba J, Krallmann C, et al. Age and markers of Leydig cell function, but not of Sertoli cell function predict the success of sperm retrieval in adolescents and adults with Klinefelter's syndrome. *Andrology* 2015;3:868–75. <https://doi.org/10.1111/andr.12067>
5. Yucel C, Keskin MZ, Cakmak O, Ergani B, Kose C, Celik O, et al. Predictive value of pre-operative inflammation-based prognostic scores (neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-eosinophil ratio) in testicular sperm extraction: a pilot study. *Andrology* 2017;5:1100–4. <https://doi.org/10.1111/andr.12417>
6. Akslaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol* 2013;168:67–76. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0934>
7. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999;14:131–5. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.1.131>
8. Ustuner M, Yilmaz H, Yavuz U, Ciftci S, Saribacak A, Aynur BS, et al. Varicocele repair improves testicular histology in men with nonobstructive azoospermia. *Biomed Res Int* 2015;7:09452. <https://doi.org/10.1155/2015/709452>
9. Keskin MZ, Budak S, Köse C, Kaya ÖÖ, Özdemir TR, İlbey YÖ. Klinefelter sendromlu azospermik olgularda testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) başarısı için prediktif faktörler. *Ege J Med* 2016;55:51–4.
10. Sabbaghian M, Modarresi T, Hosseinifar H, Hosseini J, Farrahi F, Dadkhah F, et al. Comparison of sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection outcome in patients with and without Klinefelter syndrome. *Urology* 2014;83:107–10. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.09.021>
11. Bakircioglu ME, Ulug U, Erden HF, Tosun S, Bayram A, Ciray N, Bahceci M. Klinefelter syndrome: does it confer a bad prognosis in treatment of nonobstructive azoospermia? *Fertil Steril* 2011;95:1696–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.005>
12. Okada H, Goda K, Yamamoto Y, Sofikitis N, Miyagawa I, Mio Y, et al. Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 2005;84:1662–4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.053>
13. 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;41:84–7. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2008.00875.x>
14. 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;70:341–5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.03.056>
15. Turunc T, Gul U, Haydardedeoglu B, Bal N, Kuzgunbay B, Peskircioglu L, Ozkardes H. Conventional testicular sperm extraction combined with the microdissection technique in nonobstructive azoospermic patients: a prospective comparative study. *Fertil Steril* 2010;94:2157–60. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.01.008>
16. 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;92:590–3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1703>