T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

Klinefelter Sendromlularda Osteopeni/Osteoporoz Durumlarının Toplum ile Karşılaştırılması

Proje No: 7219

Proje Türü
T. Uzmanlık

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü
Oğuz EKMEKÇİOĞLU
Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Araştırmacı
Gökhan SÖNMEZ
Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Ağustos 2017
KAYSERİ

TEŞEKKÜR

Çalışmamıza desteklerinden dolayı Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Ümmühan ABDÜLREZZAK ile Nükleer Tıp Anabilim Dalı çalışanı Sn. Emine KULA'ya ve projemize mali destek sağlayarak gerçekleşmesini sağlayan Erciyes Üniversitesi Bilimsel Arştırma Projeleri Koordinayon Birimi'ne teşekkürü borç biliriz.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
ABSTRACT	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR	43

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada toplumda sık görülen kalıtsal bozukluklardan olan Klinefelter sendrom (KS)'lu olgular ile toplumdan seçilmiş aynı yaş grubundaki gönüllülerin kemik sağlığı ve hormon durumlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Erciyes Üniversitesi Üroloji Kliniği İnfertilite ve Androloji polikliniğinde takipli 183 KS'lu olgunun geriye dönük verileri ile prospektif olarak oluşturulan 64 gönüllüden oluşan kontrol grubunun verileri karşılaştırılmıştır. İncelenen veriler; demografik özelliklerin yanı sıra Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) değerleri ve kan hormon parametreleri olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analizler SPSS statistics 22.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışma Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü birimi maddi desteği ile yapılmıştır.

Bulgular: KS'lu olguların boyları kontrol grubuna göre uzun bulunmuştur ($p<0.001$). Yüzseksenüç KS'lu olgu ile 64 kişiden oluşan kontrol grubunun kemik değerleri karşılaştırıldığında lomber bölge dışında tüm bölgeler için KS'lu olguların kemik durumları (femur boynu ve toplam femur için kemik mineral dansiteleri ile t ve z skorları) kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Daha önce hiç hormonal veya kemik sistemine yönelik tedavi almamış verileri tam olan 88 KS'lu olgu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hiçbir kemik bölgesi için gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır. Bu grupların bazal hormon değerleri karşılaştırıldığında KS'lu olguların toplam testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve prolaktin düzeylerinin daha düşük ($p<0.001$); folikül sütimile edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), estradiol değerlerinin ise kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.001$).

Sonuç: Daha hafif klinik bulguları olan, öncesinde hiç tanı-tedavi almamış ve üroloji polikliniğine infertilite nedeniyle başvuran, iskelet sistemi rahatsızlığı olmayan KS'lu olguların kemik yapılarının toplumdan seçilen bireylere göre farklı olmadığı görülmüştür. Bu grup hastaların klinikte kemik sağlığı açısından daha seyrek aralıklarla incelenebileceği ve bu sayede gereksiz tedavi ve iş yükünün engellenebileceği kanısındayız.

ABSTRACT

Aim: To compare bone health and hormone status of patients with Klinefelter syndrome (KS), which is one of the common hereditary disorders in the community, and those of the same age group selected from the community

Materıals And Methods: The data of 183 patients with KS in the Department of Urology of the University of Erciyes infertility and Andrology Clinic and the prospectively formed control group of 64 volunteers was analized retrospectively. The evaluateddata are; demographics as well as DEXA values and blood hormone parameters. Statistical analyzes were performed using the SPSS statistics 22.0 program. The study was carried out with the financial support of Erciyes University Scientific Research Projects Coordination Unit with the approval of Ethics Committee of Clinical Investigations.

Results: The height of cases with KS were longer than the control group ($p < 0.001$). When the bone values of the control group consisting of 183 patients with KS were compared with those of the control group consisting of 64 patients, the bone status of the cases with KS in all regions except the lumbar region were found to be significantly lower than the control group (bone mineral densities and t and z scores for femur neck and total femur). There was no statistically significant difference between the groups for any bone regions when the control group was compared with 88 patientswith no previous hormonal or bone system therapy. Compared with baseline hormone levels of these groups, total testosterone, sex hormone binding globulin (SHBG) and prolactin levels of KS cases were lower ($p < 0.001$); FSH, LH, estradiol values were higher than the control group ($p < 0.001$).

Conclusıon: Bone structures of patients with milder clinical findings, no previous diagnosis and treatment, and patients with KS without skeletal system disorders who were referred to the urology clinic for infertility were not different from those who were selected from the community. We believe that this group of patients may be examined less frequently in terms of bone health in the clinic and unnecessary treatment and workload may be avoided at this point.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Klinefelter sendromu (KS); erkekler arasında en sık görülen sayısal kromozom bozukluğudur. Canlı doğumlarda görülme sıklığı 1/500- 1/1000'dir (8). Fazladan X kromozomuyla ilişkili tedavi edilebilen pek çok fiziksel, gelişimsel, davranışsal ve duygu durum problemlerinin KS'lu hastalarda görülmesi nedeniyle, bu hastalara erken tanı konulması büyük öneme sahiptir (7). Klinefelter Sendromlu hastaların kemik mineral yoğunluklarının çocukluk döneminden puberte başlangıcına kadar normal olduğu, daha sonraki dönemlerde ise sağlıklı yaş ve cinsiyet gruplarına göre daha düşük olduğu görülür. Kemik mineral eksikliğinin en önemli sebebinin hipogonadizm olduğu gösterilmiştir (29). KS'lu hastaların yaklaşık % 80'inde serum testosteron düzeyi düşüktür. Serum testosteron düzeyi düşük olduğu zaman yaşam boyu yerine koyma tedavi endikasyonu vardır. Genel kanı androjen eksikliğine bağlı komplikasyonlardan ve osteoporozdan korunmak için tedaviye mümkün olan en erken sürede başlanması gerektiği yönündedir (34). Literatür incelendiğinde KS'lu olgularda kemik yapısının normal bireylere göre daha kötü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (80,81). Bunun yanında KS'lularla normal bireyler arasında kemik sağlığı açısından önemli bir fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (82).

Klinefelter sendromunun tipik laboratuvar bulguları; düşük total testosteron ve buna bağlı düşük hesaplanmış biyoaktif testosteron düzeyleri ile serbest androjen indeksi, normalden yüksek LH, FSH düzeyleri olarak sıralanabilir. LH değerlerindeki yükseklik ve testosteron düşüklüğü genellikle hafif düzeyde iken bu bireylerde FSH yüksekliği daha belirgindir (17,27). Bu durum son yıllarda yapılan güncel çalışmalarla da gösterilmiştir (80-82). Literatürde düşük gonadotropin seviyesi olan KS'lu hastalar da tanımlanmıştır ancak bunlar genellikle tek vaka takdimi şeklinde yayınlanan çok nadir olgular olarak görünmektedir (85, 86). Total testosteron düzeyleri ile kemik durumu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar literatürde mevcuttur. Testosteron replasmanının kemik sağlığını olumlu etkilediğini savunan çalışmalar olduğu gibi (87), testosteronun tedavide etkisiz kaldığını ve özellikle D vitamini replasmanının tedavide önem taşıdığını gösteren çalışmalar da literatürde mevcuttur (81).

Günümüzde en sık kullanılan kemik dansitometri ölçümü yöntemi Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA)'dır. DEXA ile elde edilen t ve z skorları genellikle Avrupa ve Amerika toplumu standart sapmalarına göre hesaplanmakta olup birçok çalışmada bu sapmalarla elde edilen değerler baz alınmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ise DEXA

normal değer aralığının toplumsal ve bölgesel farklılıklar gösterebileceğini ve bu durumun birçok toplumda yanlış tanı ve tedavilere neden olabileceğini göstermiştir (90, 91).

Bu çalışmada KS'lu olgularımız ile yaş değerleri açısından Türk toplumu ile eğitim düzeyi açısından homojenize edilerek oluşturulmuş 64 erkek gönüllüden oluşan kontrol grubunun demografik verileri, kan hormon profilleri ve kemik DEXA değerlerinin karşılaştırılması; kendi toplumumuzdan elde edilecek standart sapmaya göre yeniden DEXA değerlerinin hesaplanması ve KS'lu bireylerin bu değerlere göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilebilecek anlamlı sonuçlar ile belki de bazı seçilmiş KS'lu olgulara uygulanabilecek kemik metabolizmasına yönelik gereksiz tanı ve tedavi protokollerinin önüne geçilmesi gündeme gelebilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KLİNEFELTER SENDROMU

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Klinefelter sendromu (KS); normal 46,XY karyotipli bir erkekte ilave bir ya da daha fazla sayıda X kromozomu bulunduran bir grup kromozomal bozukluktur. Varyantları; X kromozomu sayısının ikiden fazla olmasıdır (1). Hastaların % 80'ini klasik tip KS denilen 47,XXY karyotipi oluşturur. % 20'sini ise yüksek derecede kromozom anöploidileri ve 46,XY/47,XXY mozaikleri veya yapısal anormal X kromozomları oluşturur (2). İlk olarak 1942 yılında endokrinolog Dr. Herry Klinefelter tarafından küçük ve sert testisler, hipogonadizm, jinekomasti ve artmış folikül stimule edici hormon (FSH) ile karakterize bir endokrin bozukluk olarak tanımlanmıştır (3). Klinefelter sendromunda fazladan bir cinsiyet kromozomunun varlığı kromozom çiftinin birinci ya da ikinci gametogenezis bölünmesi sırasındaki başarısız ayrılmaya veya zigot gelişiminin mitoz safhalarındaki ayrılmamaya bağlı olarak oluştuğu bilinmektedir (4). Başlangıçta endokrinolojik belirtiler ile tarif edilmiştir. Daha sonra zihinsel engelli ve/veya adli suçlular ile ilgili çalışmalar yapan araştırıcılar tarafından; 47,XXY karyotipli kişiler ile birden çok ilave cinsiyet kromozomu taşıyan kişilerin, mental gerilik, suç işleme ve psikiyatrik bozukluklar için bazı riskler taşıdıkları gösterilmiştir (5,6). Fazladan X kromozomuyla ilişkili tedavi edilebilen pek çok gelişimsel, davranışsal ve duygu durum problemlerinin KS'lu hastalarda görülmesi nedeniyle, bu hastalara erken tanı konulması büyük öneme sahiptir (7).

Bu bireyler en sık infertilite nedeniyle ürologlara başvururlar. Azoospermi veya oligozoospermi, düşük testosteron düzeyine bağlı gelişen erektil disfonksiyon ve yetersiz libido ile karakterizedirler. Bazı hastalar jinekomasti, pubertal ve genital gelişme geriliği nedeniyle de başvurabilir (8).

2.1.2. Sıklık

Klinefelter Sendromu; erkekler arasında en sık görülen sayısal kromozom bozukluğudur. Canlı doğumlarda görülme sıklığı 1/500- 1/1000'dir (8). İnfertil erkeklerdeki sıklığı ise yapılan bir çalışmada %3.1 olarak bulunmuştur. Yapılan geriye dönük bir çalışmada ise, 25

yılda infertilite nedeniyle androloji kliniğine başvuran 15.600 hastanın 278'ine (% 1.8) KS tanısı konulmuştur (9). Başka bir çalışmada, infertilite kliniğinde azoospermik hastalarda yapılan karyotip analizinde KS görülme sıklığı % 7.4 olarak tespit edilmiştir. Japonya'da tespit edilen bu oran batı ülkelerinde tespit edilmiş % 10 oranından daha düşüktür. Japonya'da azoospermik erkekler arasında yapılmış başka bir çalışmada ise %7.8 oranında bulunmuştur (10).

Erkeklerde 48,XXYY ve 48,XXXY görülme sıklığı 1/50.000'dir. Bu durum bir ebeveynden kaynaklanan 1. mayoz ve 2. mayozdaki ayrılamamaya bağlı gelişmektedir (11). 48,XXYY'de X kromozomu ve Y kromozomu fazlalığı babadan kaynaklanmaktadır. Bu tabloya ebeveyn yaş durumunun etkisi tam olarak aydınlatılamamıştır (12). 49,XXXXY görülme sıklığı 1/85.000-1/100.000'dir ve bu durum KS'nun en şiddetli bulgular veren formudur (13).

Bu bireyler, 15-18 yaşından sonra tüylenmede gecikme, jinekomasti, hipogonadizm veya infertilite belirtileri gösterir. Genel popülâsyondaki vakaların yaklaşık % 75'i tanı almamış kişilerden oluşur (14). İngiltere'de yapılan bir çalışmaya göre KS hastalarının % 10'u prenatal, % 26'sı hipogonadizm, jinekomasti ya da infertilite nedenleriyle çocukluk ya da ergenlik döneminde tanı almakta, % 64'ü ise hayatları boyunca hiç tanı almamaktadır (14). Yapılan başka bir çalışma da ise puberte öncesi KS tanısı alan hastaların % 10'dan daha az olduğu ve bu hastaların büyük çoğunluğunun hayatları boyunca tanı almadığı gösterilmiştir (15).

2.1.3. Etiyopatogenez

Hastalarda görülen ilave X kromozomu, genellikle gametogenez esnasında ovum ya da spermin normal seks kromozomu yanında fazladan X kromozomu taşıması ile meydana gelir. Zigot oluştuktan sonraki mitoz safhasındaki hatalardan kaynaklanarak gelişen KS'lu olgular daha azdır (4). Yapılan bir çalışmada babaya ait bölünme hatalarının vakaların %53.2'sini oluşturduğu gösterilmiştir. Anneye ait %43.7 oranındaki bölünme hatası mayotik bölünmenin birinci faz (%34.4) veya ikinci faz (%9.3) hatalarından kaynaklanabilmektedir (16). Bazı araştırmalarda anneye ait 1. faz ve 2. faz hata oranlarının anne yaşı ile orantılı olarak değişebildiği, ileri yaş annelerde 1. faz hata oranının arttığı gösterilmiştir (17). Ancak bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Zigot oluştuktan sonraki mitotik hataların ise geri kalan küçük bir oranı (%3.2) oluşturduğu tespit edilmiştir (16). KS olgularının çoğunluğunda

kromozom kuruluşu 47,XXY olmakla birlikte, 48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXYY ve 47,XXY/46,XY mozaik kromozom yapısı gibi sayısal kromozom anomalileri de görülebilir. 47,XXY dışı kromozom anomalilerinin tüm olgular içindeki oranının %10-20 olduğu belirtilmektedir (15). Genel olarak X kromozom sayısı arttıkça daha dismorfik özellikler gösteren bireyler ile karşılaşılır. İnmemiş testis, seks karakterlerinde dikkat çeken gerilik, gelişmemiş skrotum olasılığının artması yanında bu hastalarda zihinsel gerilik bulguları ortaya çıkmaya başlar (18). Sayısal kromozom anomalilerinin dışında nadiren yapısal kromozom anomalileri de izlenmektedir. İzokromozom Xq gibi yapısal kromozom anomalilerinin tüm KS'lu olguların %0,3-0,9'unu oluşturduğu düşünülmektedir (1).

2.1.4. Klinik Özellikler ve Komplikasyonları

Klinik tablo hastalığın oluşturduğu hipogonadizme bağlı olabileceği gibi doğrudan kromozomal bozukluğa da bağlı olabilir. Belirtiler hastaların yaş gruplarına göre farklılık göstermektedir. Prenatal dönemde, amniosentez sıvısının karyotipik değerlendirilmesi ile KS saptanabilir. Buna karşın perinatal ultrasonografik incelemede belirgin özellik göstermemesi nedeni ile rutin gebelik izleminde KS şüphesi ile amniosentez yapılması beklenmez. Başka nedenlerle amniosentez yapılan gebelerde karyotip analizi yapılması durumunda tanı konabilir (14). Gebelik dönemi ile ilgili olarak annenin yaşı gibi çeşitli faktörlerin incelendiği çalışmalarda KS için görülme olasılığını artıran bir faktör tespit edilememiştir (19). Klasik KS'lu bebeklerde doğum sırasında hiçbir dikkat çekici belirti görülmez. Aslında yapılan araştırmalarda klinodaktili, yarık damak ve inguinal herni gibi bazı konjenital malformasyonların sağlıklı erkek çocuklarına göre KS'lu bebeklerde daha sık görülebileceği gösterilmiştir (20). Yüksek derecede kromozomal anormallikleri olan KS'lu hastalarda konjenital bozukluk oranları artar. 48,XXYY, 48,XXXY, 49,XXXXY durumlarında konjenital bozukluk oranı %70-100 arasında bildirilmiştir. En sık karşılaşılan bozukluk klinodaktilidir. Bunu sırasıyla yarık damak, inguinal herni, kardiyak anormallikler, radioulnar sinostoz izler. Daha nadir olarak hipospadias, kriptorşidizm gibi genitoüriner malformasyonlarla karşılaşılır (18,21). Klasik tip KS'lu çocukların fizik muayene özellikleri ve gelişim özellikleri çoğunlukla normal çocuklardan farklı değildir. Yapılan araştırmalarda aslında KS'lu çocukların penis boyutlarının ve testis boyutlarının daha küçük olduğu ve boylarının yaşıtlarına göre daha uzun olduğu tespit edilmiştir (22).

KS'lu çocuklarda görülebilen diğer bir özellik öğrenme ve algılama sorunlarıdır. Kromozomal anormalliklerin derecesi ile ilişkili olarak bu sorunların arttığı gösterilmiştir (23). Konuşma ve hareketlerde gecikme, öğrenme zorlukları, okumada gecikme yanında sinirlilik, uyumsuzluk gibi bilişsel işlevlerde de bozukluklar görülebilir. Zeka seviyesi klasik formda genellikle normal olmakla birlikte yüksek malformasyonlu hastalarda çok daha düşük görülebilir (18, 21, 23). Klasik KS'lu olgularda prepubertal dönemde bu özellikler genellikle klinik olarak farkedilebilecek düzeyde olmayabilir. Puberte öncesi dönemde tanı konulabilen KS'lu hasta oranı %10 olarak gösterilmektedir (15). Klasik KS'lu hastaların klinik özellikleri ergenlik döneminde belirginleşmeye başlar. Ergenlikte en dikkat çeken özellik testis hacminin artmamasıdır. Germ hücrelerinin kaybı ve seminifer tübüllerin fibrozisi ile testis sertleşir (24). Hastalarda ikincil seks karakterleri gelişimi genellikle normaldir. Aksiller/pubik kıllanma, penis boyutunda artma, kas kitlesinde artma, sakal ve bıyık gelişimi, ses kalınlığındaki değişimler genellikle olağan şekilde gelişir. Ancak testosteron seviyesinin beklenenden düşük olması ve gubernal gecikme nedeniyle hastaların boyu yaşıtlarına göre daha uzundur. Fizik incelemede en önemli özelliklerden birisi de hastaların %50'sinde görülen jinekomastidir (21).

Erişkin dönemde en belirgin ve en kalıcı klinik özellik testis hacminin küçük olmasıdır (<4 ml). Androjen yetmezliği ile birlikte önikoid yapı ve jinekomasti varlığı KS'nun en tipik belirtileridir (17). Erişkin dönemde ise bireyler genellikle infertilite nedeni ile başvururular. İnfertilite sorunu olan hastalarda testis muayenesi mutlaka yapılmalı, klinik şüphe durumunda genetik inceleme istenmelidir. KS'lu erişkin hastalarda azooospermi çok yüksek oranda saptanır. Önikoid vücut yapısı ise puberte öncesi hipogonadizm durumlarında görülenden biraz daha farklıdır. Klasik uzun kol ve uzun bacak varlığının aksine, üst ekstremiteye göre alt ekstremitede daha oransız bir uzunluk söz konusudur. Prepubertal dönemde de görülen alt ekstremite uzunluğu daha ön plandadır ve kromozomal bozukluğa bağlı olduğu düşünülmektedir (25).

Androjenin aromatizasyonu sonucu geliştiği düşünülen jinekomasti de erişkin hastalarda KS şüphesine neden olabilecek en önemli belirtilerden biridir ve hastaların %50 kadarında görülür (17,26). Jinekomasti kalıcı bir bulgudur, tedavilerle değişiklik göstermez.

Androjen yetmezliğinin psikososyal sonuçları nedeniyle karakter bozuklukları, kişilik bozuklukları ve davranış sorunları ortaya çıkar. Bu hastalar genellikle psikolojik uyum sorunları olan bireylerdir.

Tipik özellikleri olmayan hastalarda da KS olabileceği unutulmamalıdır. Özellikle mozaisizmi olan hastaların büyük çoğunluğunda hiçbir özellik saptanmayabilir. Hastaların ancak %25‘inin erişkin yaş gurubunda tanı alabildiği bilinmektedir. Çok ileri yaşlarda tanı konabilen hastalar olduğu gibi tanı konmadan yaşamını sürdüren olguların da olduğu bilinmelidir (15).

Mozaik formlarda klinik özellikler çok farklılıklar göstermektedir. Mozaik KS’lu olgularda fazladan X kromozomunun bulunduğu dokuya bağlı olarak değişken ve klasik tipe göre daha az şiddetli fenotipik özelikler görülür. En sık karşılaşılan mozaik form 47,XXY/46,XY formudur. Bu hastalarda bazı dokularda 47,XXY, bazı dokularda ise 46,XY kromozomu bulunduğu gösterilmiştir. 47, XXY kromozom diziliminden farklı olarak, mozaisizm muhtemelen konsepsiyondan sonraki mitotik fazdaki bölünmeden kaynaklanmaktadır. Hastalarda çeşitli derecede klinik belirtiler olabileceği gibi, hiçbir klinik belirti göstermeyen olgular da vardır. Sadece oligozoospermi veya infertilite sorunu ile tanı alabilirler (21). 47,XXY/46,XY mozaik formların %14-61’inde testis dokusunda normal XY karyotipi bulunması nedeniyle spermatogenez ve fertilitenin korunabileceği gösterilmiştir (27).

KS’lu hastaların kemik mineral yoğunluklarının çocukluk döneminden puberte başlangıcına kadar normal olduğu, daha sonraki dönemlerde ise sağlıklı yaş ve cinsiyet gruplarına göre daha düşük olduğu görülür. Kemik mineral eksikliğinin en önemli sebebinin hipogonadizm olduğu gösterilmiştir. Osteoporoz riski açısından, yararı şüpheli olmakla birlikte, hastalara erken dönemde testosteron takviyesi başlanmasını ve uzun süreli devam ettirilmesini öneren yazarlar bulunmaktadır (28). Bu hastaların sağlıklı erkeklere göre meme kanseri gelişim açısından 20-50 kat artmış riske sahip olduğu ve tüm erkek meme kanserlerinin %6’sını oluşturduğu gösterilmiştir. Artmış riskin nedeni, KS’lu erkeklerin normal karyotipe sahip erkeklerle kıyaslandığında östradiol/testosteron oranının daha yüksek olması ile açıklanabilir. Bir başka olasılık ise, iki X kromozomun varlığının meme kanserinin genetik riskini artırmış olabileceğidir (29).

Toplumda mitral valv prolapsusu (MVP) görülme sıklığı yaklaşık %6'dır. Yapılan bir çalışmayla 22 KS'lu hasta ekokardiyografik olarak incelenmiş ve 12 hastada (% 55) MVP tespit edilmiştir. MVP görülme sıklığı bu hastalarda önemli derecede artmıştır ve bu nedenle bu hastalara ekokardiyografik değerlendirme önerilir (30). Campbel ve arkadaşları (31) KS'lu erkeklerin hipostatik ülser, derin ven trombozu ve pulmoner embolizm için daha fazla risk taşıdıklarını, altta yatan nedenlerin ve patogenezin KS'lu erkeklerle ilişkisi bilinmemesine rağmen, genetik faktörler ve değişen hormonal durumların etkili olmuş olabileceğini bildirmişlerdir. Sendromun mozaik olan ve olmayan her iki formunda olan hastaların 1/3'ünde venöz staz ülserleri, variköz venler ve tromboembolik hastalık görülebilir. Hipogonadal erkeklerde artmış tromboembolik risk androjen eksikliğine bağlı gelişen hipofibrinolizis ile açıklanmaktadır ve testosteron yerine koyma tedavisi profibrinolitik etkiler yapabilir (9).

Yapılan araştırmalarda diğer bazı hastalıkların da KS'lu hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Otoimmün hastalıklar, tip 2 diyabetes mellitus, bacak ülserleri sıklığının araştırıldığı çalışmalarda KS'lu hastalarda olasılık daha yüksek bulunmuştur (18, 21, 22).

2.1.5. Laboratuvar, Radyolojik Bulgular ve Tanı

Klinefelter Sendromu şüphesi ile araştırılması gereken hastaların özellikleri yaş gruplarına göre değişkenlik göstermektedir. En belirgin özellik testislerin küçüklüğüdür. Klinefelter sendromlu hastalarda testis hacmi çoğu zaman 3-4 ml'yi geçmez (17). Puberte öncesi dönemdeki hastalarda bu özellik çok katkı sağlamaz. Bu yaş gurubunda diğer bulguların olmaması durumunda şüphelenmek çok güçtür. Hastaların bir kısmında tanı puberte döneminde konmaktadır. Bu dönemdeki hastalarda genellikle pubertede gecikme görülmektedir. İkincil seks karakterleri gelişmesine rağmen testislerin büyümemesi sendromun en tipik klinik tablosudur ve jinekomasti de gelişmişse KS en olası tanıdır. Çocuksuzluk şikayeti ile gelen erişkin erkekte KS olasılığı mutlaka akla getirilmelidir. Testis hacim azlığı hastaların hekime başvuru sebebi olmayabilir. KS'lu hastalarda ikincil seks karakterleri ve ereksiyon, ejekülasyon gibi birincil seks fonksiyonları sıklıkla normaldir. Özellikle azoospermi saptanan hastalarda kolaylıkla dışlanabilen diğer nedenler gözden geçirildikten sonra araştırılması gereken tanı Klinefelter sendromudur.

Olgularda genellikle serum testosteron seviyeleri puberte ile yükselmeye başlar. Puberte dönemindeki testosteron seviyesindeki artış bazen yaşıtlarından biraz geç olabilir. Serum testosteron seviyesi sıklıkla normalin alt seviyelerine kadar yükselir. Mozaik formlarda tamamen normal seviyelerde görülebilirken, yüksek kromozom defekti olan hastalarda çok daha düşük seviyelerde görülebilir. Klasik olgularda serum testosteron seviyeleri yıllar içerisinde giderek azalır. Hastalarda rastlanılan en tipik laboratuar bulgularından birisi de puberte ile birlikte görülen serum gonadotropin seviyelerinin yüksekliğidir. Özellikle serum FSH seviyesinin çeşitli derecelerde normalden daha yüksek olduğu görülür. Serum LH seviyesinde yükselme daha hafif derecede olabilir. Testosteron seviyeleri çok düşük olmamasına rağmen serum FSH seviyesinin normalin üzerinde olması KS için önemli bir uyarandır. Serum FSH yüksekliği hemen tüm KS'lu hastalarda saptanan bir laboratuvar bulgusudur (9,17, 28). Mozaik formlarda serum testosteron seviyeleri genellikle normal seviyelerde olmasına karşın, serum FSH seviyesinin hafif yüksek olduğu görülür. KS'lu hastalarda serum östradiol seviyelerinin de hafif düzeyde arttığı tespit edilmiştir. Nedeninin testosteron aromatizasyonun artışına bağlı olduğu savunulmaktadır (26). Östrojen seviyesindeki artış tanı koymayı destekleyecek düzeyde belirgin olmayabilir. Hatta hastaların birçoğunda normal seviyelerde bulunabilir. Östrojen artışı ile jinekomasti görülmesi arasında da bir ilişki tespit edilmemiştir. Jinekomastili hastalarda östrojen seviyeleri çok yüksek olmayabileceği gibi, serum seviyesi belirgin yüksek olan hastalarda da jinekomasti görülmeyebilir.

KS'lu hastaların hemen tamamında görülen diğer bir laboratuvar bulgusu sperm sayısındaki ciddi düşüştür. Hastaların çoğunda ejekülasyon normal olmasına rağmen, ejekülatta nadiren sperm görülür. Mozaik formlarda sperm görülme olasılığı daha fazladır. Literatürde nadir olarak spontan fertilite olguları yayınlanmış olsa da KS'lu hastalarda spontan fertilizasyon mümkün değildir. Testislerin mikroskobik incelemesinde seminifer tubüllerde ciddi fibrozis görülür (24). Kesin tanı periferik kandan alınan lenfositlerden yapılan kromozomal analiz ile konulur ancak bu analizin nadiren de olsa normal bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Cilt fibroblastlarının veya testis biyopsi örneklerinin kromozomal analizi ile kromozomal mozaik yapı gösterilebilir.

Yanak mukozasından alınan örnekte Barr cisimciği analizi ile kolay, hızlı ve güvenilir şekilde KS tanısı konabilir. Yapılan çalışmalarda sensitivitesinin %82, spesifisitesinin %95 olduğu tespit edilmiştir (32).

2.1.6. Tedavi

Hormon yerine koyma tedavisi: Klinefelter sendromlu hastaların yaklaşık % 80'inde serum testosteron düzeyi düşüktür. Serum testosteron düzeyi düşük olduğu zaman yaşam boyu yerine koyma tedavi endikasyonu vardır ve androjen eksikliğine bağlı komplikasyonlardan korunmak için tedaviye mümkün olan en erken sürede başlanması gerekmektedir (33). Androjen yerine koyma tedavisine 12 yaş civarında başlanmalıdır ve doz yaşa uygun serum testosteron, östradiol, FSH ve LH düzeylerini sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Androjen tedavisi; vücut oranlarının düzenlenmesini, ikincil cinsiyet özelliklerinin normal gelişmesini sağlar ve jinekomasti gelişimini engeller (34). Bu hastalarda yapılan testosteron yerine koyma tedavisi androjen eksiliğine bağlı oluşan belirtileri düzeltir, fakat fertilite üzerine olumlu bir etkisi yoktur. Aslında testosteron tedavisi spermatogonial değişim evresinde spermatogenezisi bloke eder. Bazıları dönem dönem ülkemiz ilaç piyasasında bulunmamakla birlikte mevcut testosteron preparatları olarak kas içi, oral, yanak, deri altı implant ve transdermal formları sayılabilir. Ayrıca lisans almış, üç aylık aralarla enjeksiyon yapılmaya müsait uzun etkili testosteron preparatları mevcut olup özellikle genç hastalarda yerine koyma tedavisi için uygun bulunmaktadır (9).

Kişilik ve davranış bozuklukları tedavisi: KS'nda bilinen fiziksel özelliklerin yanında bilişsel ve davranışsal bozukluklara hemen her hastada değişik oranlarda rastlanabilir. Etkilenen bazı bireylerde psikotik (özellikle paranoid içerikli hezeyanlar, işitsel algı kusurları) belirtilerin olduğu ve bunların devamlılık kazanabileği bilinmektedir. Bu hastalara şizofreni veya şizofreni benzeri bozukluk tanıları konabilmektedir (35). KS'lu hastaların bu açıdan da değerlendirilerek gerekli desteğin sağlanması önem taşımaktadır.

İnfertilite ve tedavisi: Çoğu KS'lu hastanın infertil olmasına karşın, literatürde yardımcı üreme teknikleri olmadan birkaç hastanın eşini gebe bırakabildiği bildirilmiştir. Bu durum oldukça nadirdir ve çoğu kez çocuk sahibi olabilmeleri için yardımcı üreme tekniklerine ihtiyaç vardır. Son yıllarda uygulanan bazı yardımcı üreme yöntemleri ile KS'lu hastalarda fertilizasyon sağlanabilmektedir. Bu amaçla testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile testis içerisinde saptanabilen spermler izole edilmekte ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile spermatozoa ovum içerisine konmaktadır. Literatürde KS'lu hastalardan TESE yöntemi ile sperm ekstraksiyonu olasılığı %40- 50 arasında, ICSI sonrası hamilelik olasılığı %20-25 arasında bildirilmektedir (36).

Genetik danışma: KS'lu babadan olan bebeklerde çoğunlukla normal karyotip olduğu bilinmektedir. Ancak yapılan araştırmalarda bu bebeklerde kromozamal hiperploidi oranları daha yüksek bulunmuştur (37). Teknik imkanları olan merkezlerde implantasyon öncesi genetik analiz yapılması önerilmektedir.

2.2. ERKEKLERDE OSTEOPENİ VE OSTEOPOROZ

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Osteoporoz (OP) kelime olarak "porous bone" yani delikli kemik anlamına gelir. Bu tarif 1820 yılında Fransız patolog Jean Georges Lobstein tarafından, etkilenen dokunun görünümü esas alınarak yapılmıştır. 1940'lı yıllarda endokrinolog Fuller Albright tarafından "kemik içinde çok az kemik" şeklinde tariflenmiştir. En son tanımlama ise OP'un düşük kemik kütlesi ve kemik mikromimarisinin bozulması sonucunda kemiğin kırılganlığında ve kırık riskinde artma ile karakterize ilerleyici bir kemik sistemi rahatsızlığı olduğu şeklinde yapılmıştır (38, 39). Osteopeni ise sürecin başlangıç ve daha hafif hali, daha erken dönemi olarak değerlendirilebilir. Kırık insidansının artmasına bağlı olan hastalık ve erken ölümlerin artması OP'un klinik bir sonucudur. OP, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur (40).

2.2.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre 50 yaşın üzerindeki Amerikalı kadınların % 34-50'sinde osteopeni, % 17- 20'sinde OP tespit edilmektedir. Yani 50 yaşındaki bir kadının osteoporotik bir kırıkla hayatının geri kalanını sürdürebilme riski % 40' tır (41). Osteoporoz, erkekleri kadınlar kadar etkilemese de, erkekler içinde önemli bir problemdir. Erkekler de yaşlanmayla birlikte ciddi miktarda kemik kaybına uğrarlar. Yaşlı erkeklerin yaşa özgü kalça kırığı insidansları ve vertebral kırık prevalansları kadınlardakinin en az yarısı kadardır. Ülkemizdeki rakamlar net olarak bilinmemekle birlikte, ABD'de 2001 yılında OP için yaklaşık 17 milyar dolar harcama yapıldığı ve bunun da yaklaşık 3-4 milyar dolarının erkek hastalar için harcandığı tahmin edilmektedir (42).

2.2.3. Sınıflaması

OP'da farklı sınıflandırmalar vardır. Bu sınıflandırmalar, yaşa, etyolojiye, vücuttaki yayılıma ve tutulan kemik dokuya göre yapılabilmektedir. Sık kullanılmakta olan etiyolojiye göre osteoporoz sınıflaması şu şekildedir;

Birincil Osteoporoz: Birincil OP'da bu duruma neden olabilecek altta yatan bir hastalık yoktur (43). Postmenopozal (tip-I) osteoporoz, senil (tip-II) osteoporoz ve juvenil idiopatik osteoporoz olmak üzere üç gruba ayrılır:

Postmenopozal (tip-I) Osteoporoz: 40-65 yaş arası olan kadınlarda kemik kaybının başlıca nedeni gonadal fonksiyon yetmezliğidir. Kortikal kemik kütlesi tüm iskeletin yaklaşık % 80'nini oluşturmakla birlikte, trabeküler kemik hacmi kortikal kemik hacminin yaklaşık 4 katı olduğundan dolayı, kemik kaybının trabeküler kemiklerde çok daha fazla olduğu bildirilmektedir.

Senil (tip-II) Osteoporoz: Yetmiş yaş ve üstünde her iki cinsi de etkiler. Kalça ve vertebralar başta olmak üzere tüm iskelet bölgelerinde kırıklara neden olabilir. Deformiteler yavaş geliştiği için genellikle ağrı yakınması ön planda değildir.

Juvenil İdiopatik Osteoporoz: Tipik olarak puberte öncesinde görülmekle birlikte özellikle hızlı büyüme döneminde olan genç çocuklarda da rastlanabilen, çok sık görülmeyen klinik bir durumdur. Ortalama başlangıç yaşı 8-14 yaşları arasında olan bu osteoporoz formunun en dikkat çekici özelliği 2-4 yıl içinde kendiliğinden iyileşme gösterebilmesidir (44).

İkincil Osteoporoz: İkincil OP'da altta yatan birçok neden olabilir. Endokrin nedenler (hipogonadizm, hipertiroidi, hiperparatiroidi, cushing sendromu, diabetes mellitus), hepatik, gastrointestinal ve renal nedenler (siroz, malabsorbsiyon, kronik renal yetmezlik, gastrektomi), ilaçlar (glikokortikoidler, tiroid hormonu, heparin, antikonvülsanlar, kemoterapatikler), malign hastalıklar, genetik hastalıklar (Klinefelter sendromu), romatoid ve otoimmün hastalıklar, beslenme bozuklukları bunlardan bazılarıdır.

2.2.4. Tanı

WHO'nun 1994'deki raporunda OP'un tanısının, dansitometrik yöntemlerle saptanan kemik mineral dansitesi (KMD) değerlerine göre konulduğu belirtilmektedir. OP'a bağlı kırıklarda ise, gerek biyokimyasal belirteçlerle gerekse de biyopsi ölçümleriyle saptanan kemik kayıp hızının kırık riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (44). Ayrıca birincil ve ikincil OP ayrımının yapılmasında serum ve idrarda çeşitli labaratuvar incelemeleri yapılmaktadır. Bu incelemelerde eritrosit sedimantasyon hızı, hemogram, serumda kalsiyum ve fosfor, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin, 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarı, 25(OH) D ve bazı durumlarda 1,25 $(OH)_2D$, parathormon (PTH), serum kortizol düzeyi, tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest T3 ve T4, LH, FSH, prolaktin ve Bence Jones protein düzeylerine bakılabilir. Ayrıca ikincil OP'a yol açabilecek metastatik kemik hastalığı, hiper-hipotiroidizm, osteomalazi birincil hiperparatiroidoizm gibi hastalıklar da değerlendirilmektedir (45). OP ve diğer kemik hastalıklarından şüphe edilen hastalarda, tanı koydurucu nitelikte olan ancak birbirlerinin tam olarak alternatifi olmayan değişik tanı yöntemlerinden de faydalanılabileceği belirtilmektedir. Özellikle kırık riskine en çok maruz kalan vertebraların değerlendirilmesi hem tanı koyma hem de tedavi takibi açışından büyük önem taşımaktadır (46). OP'un tanısı KMD'nin kantitatif değerlendirilmesini gerektirir. KMD'nin kullanılmasının nedeni, in vivo olarak iyi tanımlanabilen, duyarlılığı yüksek ve aynı zamanda kemik gücüyle de iyi uyum gösteren bir parametre olmasıdır (45). Başlıca KMD değerlendirme yöntemleri:

- Tek Foton Absorbsiyometri (SPA)
- Çift Foton Absorbsiyometri (DPA)
- Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA)
- Kantitatif Komputerize Tomografi (KKT)
- Yüksek Rezolüsyonlu Komputerize Tomografi ve Mikro Komputerize Tomografi
- Kantitatif Ultrasonografi
- Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) : DEXA radyoizotop olarak X ışınlarını kullanan bir ölçüm tekniği olup, osteoporozun değerlendirilmesinde klinikte altın standarttır.

Tüm DEXA sistemlerinde bir X-ray kaynağı ve X-ray detektöru mevcuttur. DEXA ile vertebra, femur, önkol ve tüm vücut KMD ölçümleri yapılabilir. Omurgada genellikle L1-L4 arası vertebralar seçilir. Femurda ise femur boynu, trokanter majus, intertrokanterik alan ve Wards üçgeni ayrı ayrı değerlendirililir. KMD'yi gr/cm^2 olarak ölçer. Skolyoz, dejeneratif değişiklikler ve aorta kalsifikasyonunun KMD değerini artırarak osteoporozlu kişilerde yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği gösterilmiştir (47,48).Yumuşak dokudan kaynaklanan değişiklikler de kemik yoğunluğu ölçümlerini etkileyebilir. Yumuşak dokular içinde en fazla yağ dokusunun miktar ve dağılımı ölçümler üzerinde etkilidir. VKİ 30'un üzerinde olan hastalarda teknik daha zordur. Aşırı yağ dokusu X ışınının zayıflamasına yol açarak hatalı sonuçlara neden olabilir. Yapılan çalışmalarda 2 cm'lik yağ dokusunun KMD ölçümünde %9-10 oranında hataya yol açacağı gosterilmiştir(49). Lomber omurga KMD ölçümlerinin tedavinin takibinde, proksimal femur KMD ölçümlerinin ise kırık riskinin belirlemesinde önemli olduğu gösterilmiştir. DEXA'nın avantajları doğruluk oranının yüksek olması, kısa sürede ölçüm yapılması ve düşük doz X-ışını kullanılmasıdır. Dezavantajları ise kortikal ve trabeküler kemik ayrımını yapamaması ve ileri yaştaki hastalarda dejeneratif değişikliklerin artmış prevalansı nedeniyle lomber omurga ölçümündeki zorluklardır. Farklı markalar altında üretilen cihazlar arasında yeterli standardizasyon olmayabilir (47,50). DEXA kullanılarak yapılan ölçümlerde KMD değerlendirilmesi WHO kriterleri esas alınarak t skoruna göre yapılmaktadır. Ancak çocuklardave 65 yaş üzeri kişilerde KMD'nin değerlendirilmesinde z skoru önem kazanır. Z skorunun –2.0 SD'ın altında olduğu durumlarda sekonder osteoporoz nedenleri araştırılmalıdır (51). OP'da WHO tanı kriterleri tablo-1'de verilmiştir (52).

t skoru: Kemik kitlesinin genç erişkin referans popülasyonun ortalama doruk kemik kitlesi ile kıyaslanmasının standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

$$\textbf{t skoru} = \frac{\text{Hastanın ölçülen KMD değeri- Genç erişkin ortalama KMD değeri}}{\text{Genç erişkin standart sapması}}$$

z skoru: Hastanın kemik kitlesinin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanarak standart sapma olarak tanımlanmasıdır.

$$\textbf{z skoru} = \frac{\text{Hastanın ölçülen KMD değeri-Aynı yaş grubunun ortalama KMD değeri}}{\text{Popülasyonun standart sapması}}$$

Tablo1. Osteoporoz için WHO tanı kriterleri

TANI	TANIMLAMA	T SKORU
NORMAL	KMD 'nin genç erişkin referans ortalamasının 1 standart sapma (SD)'sı içindeki bir değer	+1.0 ile -1.0 arası
OSTEOPENİ	KMD' nin genç erişkin ortalamasından 1 SD'dan fazla düşük olması ama 2.5 SD'den daha düşük olmaması	-1.0 ile -2.5 arası
OSTEOPOROZ	KMD' nın genç erişkin ortalamasından 2.5 ve üstü SD düşük olması	≤ -2.5
CİDDİ OSTEOPOROZ	KMD'nın genç erişkin ortalamasından 2.5 ve üstü SD düşük olması ve bir veya daha fazla frajilite kırığı olması	≤ -2.5

Kemik kalitesini oluşturan önemli bir parametre olan trabeküler yapının mikromimari özelliklerinin (trabekül kalınlığı, trabeküler bağlantılar vb.) değerlendirilmesi amacı ile ileri radyolojik görüntüleme yönteminden MRG ve KKT son on yılda kullanılmaya başlanmış olup, bu konuda sayıları giderek artan çalışmalar mevcuttur (45).

2.2.5. Osteoporoz Patofizyolojisi

Günümüzde OP'un meydana gelmesinde, kemik mikromimarisinin bozulmasına ve kemik kütlesinin azalmasına neden olan birçok patojenik mekanizmanın bulunduğu gösterilmiştir (53). Yeterli olmayan doruk kemik kütlesi (DKK)'nin, aşırı kemik rezorbsiyonunun veya kemik formasyonunun yeterli olmaması gibi durumların OP'a neden olduğu bildirilmektedir. Genetik, hormonal ve çevresel faktörler DKK'ni, premenopozal kemik kaybını ve yaşa bağlı olarak meydana gelen kemik kaybını etkiler. DKK'ni esas olarak genetik yapının belirlediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, beslenme ve fiziksel aktivite gibi çevresel faktörlerin de olumlu etkiler oluşturabileceği düşünülmektedir. Beslenme ile ilgili faktörler OP patogenezinde önemli olan ve aynı zamanda düzeltilebilir faktörlerdir. Faydalı olabilecek

diyetsel düzenlemeler öncelikle kalsiyum alımının arttırılmasıdır. D vitamini alımının arttırılması da intestinal kalsiyum emilimini arttırmaktadır. K vitaminin idrarla kalsiyum atılımının azalmasında rol oynadığı gösterilmiştir. Bu yüzden yeterli K vitamini alınması gerektiği belirtilmektedir. Sodyumdan zengin bir diyetin ise, plazma renin aktivitesini baskılayacağı ve idrarda sodyum ve kalsiyum atılımını arttıracağı için sodyumun da çok fazla tüketilmemesi gerektiği düşünülmektedir. Kemiğin yeniden yapılanmasını, kemik rezorbsiyonunu ve formasyonunu lokal faktörler de etkilemektedir. Bunlar interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2) ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi sitokinler, prostaglandinler, lökotrienler, nitrik oksit gibi küçük moleküller, beta büyüme faktörü (TGF-β), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve fibroblast gelişim faktörü gibi faktörlerdir. Bu faktörler kemik rezorbsiyonu ve formasyonunun hem inhibitörü hem de tetikleyicilerdir. Bu lokal faktörlerin etkileri sentezlerindeki, reseptörlerindeki veya kofaktörlerindeki değişikliklerle farklılık gösterebilmektedir. Ayrıca sistemik hormonlar ve lokal faktörler arasındaki etkileşimin OP patogonezinde kritik rol oynadığı gösterilmiştir (54).

2.6. Klinik Bulgular

OP'da klinik belirtilerin veya komplikasyonların gelişiminden önce uzun süren sessiz bir dönem izlenir ve bu dönem "asemptomatik dansitometrik osteoporoz" diye adlandırılır. Bu dönem ancak tesadüfen veya taramalar sırasında dansitometrik incelemeler yapılırsa tespit edilebilir. Bu dönemde tanı konması önemlidir. Klinik yakınma ve bulguları ise; sırt ağrısı, boy kısalması, omurga deformiteleri, periodontal hastalıkların varlığı ve kırıklar şeklindedir. Ağrı, sıklıkla hareketle ve ağırlık kaldırmakla belirginleşen künt karekterdedir. Ağrı genellikle duruş bozukluğu, bağlarda gerilme veya kronik vertebra kırıkları nedeniyle ortaya çıkar. Kompresyon kırıkları boy kısalmasına neden olur. Çoklu kırıklı olgularda ise torako-abdominal deformiteler intratorakal ve intraabdominal organlarda fonksiyon kaybına neden olabilir. Nefes darlığı, egzersiz kapasitesinde azalma, konstipasyon, meteorizm, nadir olarak sinir kökü basıları ortaya çıkabilir. OP'da meydana gelen kronik sırt ağrısını gidermek amacıyla kullanılan analjezik ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların konstipasyona neden olabileceği ve bu durumun da göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmektedir. Çünkü konstipasyon sırt ağrısını daha da arttırabilmektedir. İlerlemiş hastalığı olan kişilerde gastrontestinal sistem (GİS)'de sıkıntı hissi yaygın bir yakınmadır. Bunu önlemek için

hastaya daha az miktarda ve sık yemek yemesi önerilmektedir. Ağrı ve bunun sonucunda gelişen psikolojik faktörlerin yanı sıra sosyoekonomik problemlerin de kişinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Bütün bunlara uyku bozuklukları, iştahsızlık, yorgunluk, sosyal ilişkilerde bozukluk ve ölüm korkusu gibi sorunlar da eklenebilir (55,56).

2.7. Osteoporozda Tedavi

Kadınlarla kıyaslandığında erkeklerde, osteoporoz alanında yapılmış çalışmaların azlığı nedeniyle, erkekler için kabul edilmiş tedavi seçenekleri daha azdır. Tedaviler antiresorbtif ve anabolik tedaviler olarak ikiye ayrılabilir.

2.7.1. Antirezorbtif tedavi

Bifosfonatlar: Bifosfonatlar, vertebra, kalça ve vertebra dışı kırık riskini azaltmak için etkinliği kanıtlanmış ilk basamak ilaçlardır (57). Kemiğin inorganik bileşenlerine bağlanarak osteoklastları hedef alırlar, osteoklast apopitozunu tetikleyerek kemik döngüsünü ve rezorpsiyonunu azaltırlar. Etki mekanizmalarına göre; nitrojen içermeyen bifosfonatlar (etidronat, klodronat, tiludronat), adenozin trifosfat üzerinden etki ederler, nitrojen içeren alkilamino bifosfonatlar (pamidronat, alendronat, neridronat, olpandronat, ibandronat), farnesil pirofosfat sentetaz enzimi üzerinden etki ederler, nitrojen içeren heterosiklik bifosfonatlar (risedronat, zoledronat), farnesil pirofosfat sentetaz enzimini inhibe etmenin yanı sıra yapısal değişiklikleri dengede tutarak inhibitör etkilerini artırırlar (58, 59). FDA tarafından osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde kullanılması onaylanan bifosfonatlar; alendronat, D vitamini ile beraber alendronat, ibandronat, risedronat ve zoledronik asittir. Etidronat, pamidronat, tiludronat gibi diğer bisfofanatların osteoporozda kullanımı FDA tarafından onaylanmamıştır (60). Bifosfonatlarla yapılmış çalışma sonuçlarına göre, osteoporozlu postmenopozal kadınlar ve erkekler ile glukokortikoid tedavisi alan hastalarda KMD'ni artırdığı, kemik döngü belirteçlerini azalttığı ve kırıkları önlediği gösterilmiştir. Ancak, uzun süreli kullanımda kemik metabolizması üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir (57, 61, 62). Klinik pratikte hastaların milyonlarca bisfosfonat kullanımından sonra bazı beklenmedik olası yan etkiler; çene osteonekrozu, atrial fibrilasyon,

atipik femur kırıkları ve özofagus kanseri olarak bildirilmiştir. Bisfosfonatların erkek osteoporozunda kullanımına dair sadece birkaç çalışma vardır. Bunlar içinde en geniş kapsamlı olanı Orwoll ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmadır (63). Bu çalışmada, üçte birinde serum testesteron düzeyleri düşük ve yaş ortalaması 63 olan 241 erkekte 10 mg/gün alendronatın etkisi iki yıllık bir süreçte plasebo ile karşılaştırılmış ve alendronatın tüm ölçüm bölgelerinde bazal değerlere göre KMD'yi arttırdığı ve plasebo ile karşılaştırıldığında vertebral kırık insidansını anlamlı olarak azalttığı (%0.8'e karşı %7.1, p= 0.02) gösterilmiştir.

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM'ler): SERM'ler, hedef dokuya göre östrojen reseptörüne agonist ya da antagonist aktivite gösteren hormonal olmayan ajanlardır. SERM'ler, bisfosfonatları tolere edemeyen ya da bifosfonatları kullanmak istemeyen, yüksek kırık riski olan kadınlar için uygundur. Özellikle bifosfonatların uzun süreli kullanımı konusunda güvenliği nedeniyle endişe eden daha genç postmenopozal kadın hastalarda tercih edilir (64). Osteoporozlu erkeklerde kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yoktur.

Kalsitonin: Kalsitonin, osteoklastların sayı ve aktivitesini azaltmak suretiyle kemik rezorbsiyonunu inhibe eden bir polipeptid hormondur. Kalsitoninin erkeklerde kullanımına ilişkin bilgiler son derece sınırlıdır ve bu konudaki çalışmalar yok denecek kadar azdır. Trovas ve arkadaşlarının yaptığı 12 aylık prospektif kontrollü bir çalışmada lomber vertebra ya da femur boynu t skoru -2.5'in altında olan 28 erkek (yaş ortalaması 52) iki gruba ayrılmış, bir gruba plasebo bir gruba da günlük 200 IU intranazal kalsitonin verilmiştir (65). Bütün erkeklere günlük 500 mg kalsiyum desteği verilmiştir. Kalsitonin alan grupta lomber vertebra KMD'sinde %7.1 ± %1.7'lik artma olmuş, bu oran plasebo grubunda %2.5 ± %1.5 olarak bulunmuştur. Femur boynu KMD'sinde anlamlı değişiklikler kaydedilmemiştir. Kalsitonin grubunda bir, plasebo grubunda ise iki kırık görülmüştür.

Denosumab: Osteoklastik kemik rezorpsiyonunun başlıca arabulucu bir sitokin olan nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörüne karşı insan kaynaklı monoklonal IgG2 antikoru olup, altı ayda bir subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Osteoklast öncü hücrelerinin farklılaşmasını ve fonksiyonunu inhibe eder. Osteoporotik kırık riski yüksek ve daha önce diğer tedavilere yanıt vermemiş olan postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde kullanımı onaylanmıştır (66, 67).

Androjen Tedavisi: Androjenler osteoblastları stimüle edip, osteoklastları inhibe ederek kemik homeostazında önemli bir role sahip gibi görünmektedir (68). Hipogonadizmin erkeklerdeki en sık sekonder osteoporoz nedeni olduğu ve kırık riskini arttırdığı bilinmektedir. Gösterilmiş hipogonadizmi olan, özellikle de epifizleri açık erkeklerde testesteron tedavisinin KMD'yi anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (69-71). Güncel kanıtlar ışığında, testesteron tedavisi, hipogonadizmi olan erkekler için, kâr zarardan fazla ise, osteoporozun önlenmesinde bir seçenektir. Yine de alendronat ve teriparitidin hipogonadizmi olan erkeklerde etkili olduğu gösterilmiş olduğundan ilaç seçimi yapılırken bu grup ilaçlar mutlaka seçenek olarak düşünülmelidir (72).

2.7.2. Anabolik Tedaviler

İnsan paratiroid hormon: Osteoporozda iskelet değişiklikleri, kemik resorpsiyonuna nazaran göreceli olarak kemik formasyonunun bir sonucudur. Osteoporoz tedavileri çoğunlukla antiresorptif ilaçlara dayanmaktadır. Günümüzde alternatif osteoporoz tedavisi yaklaşımı aralıklı PTH verilmesidir. PTH tedavisinin yol açtığı kemik anabolizması PTH'nın osteoblastogenezi ve osteoblast ömrünü uzatması ile açıklanır. Tedavide en sık kullanılan iki formu PTH 1-34 (Teriparatid) ve PTH 1-84'dür. Teriparatid yüksek kırık riski olan veya daha önceki osteoporoz tedavilerine yanıt vermemiş/bunları tolere edemeyen idiyopatik/hipogonadal osteoporozlu erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda tedavi icin FDA onayı almıştır. PTH 1-84 FDA onayı almamıştır, ancak Avrupa'da onaylıdır. Teriparatid günde 20 µg, PTH 1-84 ise günde 100 µg dozunda subkutan enjeksiyon yoluyla kullanılmaktadır (73,74).

Stronsiyum ranelat: Çift etki mekanizmasına sahiptir, kemik yıkımını baskılarken aynı zamanda kemik yapımını da uyarır. Kalsiyuma duyarlı reseptörleri stimüle ederek preosteoblastların osteoblasta farklılaşmasını artırır, osteoblastlardan osteopotegerin sentezini arttırarak osteoklast inhibisyonu yapar. Stronsiyum ranelat KMY'yi artırır, vertebra ve vertebra dışı kırık riskini azaltır (75,76). Stronsiyum ranelat postmenopozal osteoporoz ve erkek osteoporozunun tedavisi için Avrupa'da onay almıştır.

2.7.3. Diğer tedaviler

Tiyazid diüretikler: Hiperkalsiüri düşük KMD ile birliktedir ve erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha fazla hiperkalsiüri görülür (69). Osteoporozu olan erkeklerin %10'unda hiperkalsiüri gözlenir (77). Tiyazid diüretikler idrarda kalsiyum atılımını azaltarak kalsiyum dengesini olumlu yönde etkiler. Diüretiklerle yapılmış çalışmalarda birtakım yararlı etkiler gösterilmiş olmakla birlikte bu konuda birtakım çelişkiler mevcuttur ve erkeklerde osteoporoz tedavisinde tavsiye edilmeden önce daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Yine de hiperkalsiürisi olan erkeklerde hidroklorotiyazidin kullanımı faydalı olabilir.

Florid: Floridin de osteoporoz tedavisinde kullanımı önerilmiştir ancak bu konuda çok az kanıt vardır. Ringe ve arkadaşlarının yaptığı üç yıllık randomize kontrollü bir çalışmada yararlı etkiler gösterilmiştir, ancak bu konuda daha ileri çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır (78).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMA

Erciyes Üniversitesi (ERÜ) Üroloji Anabilim Dalı İnfertilite ve Androloji Polikliniği'nde genetik analiz ile ispatlanmış KS tanısı ile takipte olan 219 hastanın dosyaları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olarak 20-40 yaş arası, 70 erkek gönüllü seçilmiştir. Bu gönüllülerin 6'sı geçirilmiş kalça/bel cerrahisi veya başka bir sebeple steroid kullanmaları nedeniyle dışlanarak 64 gönüllü çalışmaya dâhil edilmiştir. Klinefelter sendromlu olgulardan 188'ine DEXA incelemesi yapılmıştır. 18 yaş üzeri 183 olgu çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu olguların hepsinin DEXA verileri incelenmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bazı olgularda bel ya da kalça ameliyatı veya travma geçirmiş olmaları nedeniyle ilgili bölge çalışmaya alınmamıştır. Alınan bölge sayıları tablo 2'de gösterilmiştir. 183 olgu içerisinden 88 olgu seçilmiştir. Bu olgular kontrol grubuyla yaş açısından benzer olmaları için 20-40 yaş arasındaki KS'lulardır. Bu olgular daha önce her hangi bir şekilde osteoporoz tedavisi almamış, anabolizan ajanlar kullanmamış ve daha önce TESE geçirmemişlerdir. Herhangi bir kaza, travma ve ameliyat öyküleri yoktur ve kontrol grubunda çalışılmış olan tüm hormonal verileri tamdır. Hastaların demografik bilgileri ve çalışmaya dahil edilecek tetkik sonuçları kayıt edilmiştir. Kontrol grubu Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2017-33 karar numarası ile onay alındıktan sonra Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi mali desteği ile prospektif olarak oluşturulmuştur. Olgulara öncelikli olarak, yapılacak araştırmaya dair yazılı ve sözlü açıklamalar yapılmıştır.

Çalışmaya katılmayı kabul eden kişilere 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu' verilerek onamları alınmıştır. Bu grup için dışlama kriterleri; bilinen kemik hastalığı olanlar, bekâr veya fertilite durumu bilinmeyenler için fizik muayenede gonadal yetmezlik bulguları olanlar (düşük testis volümleri, anormal vücut kıllanmaları vb.), bilinen hipogonazdizmi olanlar, daha önce androjen replasman tedavisi veya kemik metabolizmasını etkileyecek ilaç tedavisi almış olanlar ve bilgilendirilmiş gönüllü onam veremeyecek kişiler olarak belirlenmiştir. Gönüllü gruba alınacak bireyler eğitim durumlarına göre Türkiye toplumu için geçerli verileri yansıtacak şekilde (TÜİK-2016) seçilmiştir. Fertilite göstergesi olarak bireyin çocuk sahibi olması kabul edilmiştir. Evli olmayan veya henüz çocuk sahibi olmayan bireylere ayrıntılı ürogenital muayene yapılarak şüpheli veya normal dışı bulgular içerenler çalışmaya dahil edilmemiştir. Gruplar arası karşılaştırılması planlan kan parametreleri; testosteron,hesaplanmış biyoaktif testosteron (HBAT) ve serbest testosteron (http://www.issam.ch/freetesto.htm), FSH, LH, prolaktin, estrodiol, SHBG, fosfor, kalsiyum, bazal PTH ve 25-OH-D3, albümin, açlık glukozu, serum lipit düzeyleri, hemogram olarak belirlenmiştir. Tüm gönüllü hastalara KMD ölçümü ve t-z skoru hsaplamaları için DEXA tetkiki uygulanmıştır.

3.2. KEMİK MİNERAL DANSİTESİ ÖLÇÜMÜ

KMD ölçümleri dual-energy X-ray absorbsiometri (DEXA) kullanılarak lomber vertebralar ve proksimal femur kısmına uygulanmıştır (QDR4500 Elite Densitometer, Hologic Inc., Waltham, MA). Lomber vertebra ölçümleri L1, L2, L3 ve L4 vertebraları kapsayacak şekilde uygulanmıştır. Femur analizi ise femur boynu, trokanterik bölge ve femur boynu alt kısmına denk gelen, orta hat üzerinde yerleşmiş ve düşük dansiteli alan olan Ward's üçgeni bölgesine uygulanmıştır. Çekim cihazı kullanım talimatlarına uygun şekilde ve günlük olarak kalibre edilmiştir. KMD verileri gr/cm^2 ve literatürdekikontrollere göre belirlenmiş referans standart sapma (SD) değerine göre hesaplanmıştır. KMD için normal değerler, genç erişkin referans ortalamasının (yaşa uygun ve cinsiyetle eşleşmiş ortalama referans değerinin üstünde veya altında SD değeri) bir standart sapması olan t-skoruna göre belirlenmiştir. Düşük kemik kütlesi (osteopeni) -1 ve -2,4 SD arası kabul edilirken, -2,5 SD altındaki değerler osteoporoz olarak kabul edilmiştir.

3.3. KAN NUMUNELERİNİN ÇALIŞILMASI

Gönüllü gruptaki bireylerden standart olarak 08:00-12:00 saatleri arasında, 6-8 saat açlık sonrası, venöz yoldan 20 ml kan alınarak elde edilen numuneler incelenmiştir.

3.4. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS. Statistics. 22.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Analizlerde dağılımların normal olup olmamasına göre t, Mann-Whitney U ve kikare testleri kullanılmıştır. Olasılık değeri %5'in altında olduğu durumlar anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen KS tanılı 183 hastanın ve kontrol grubu olarak seçilen 64 gönüllü bireyin demografik ve DEXA verileri karşılaştırıldı. Bu gupların tanımlayıcı verileri ve p değerleri Tablo-2' de verilmiştir. Yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) bakımından gruplar arası anlamlı fark bulunmazken KS'lu olguların boyları kontrol grubuna göre uzun bulunmuştur (p=0.001). DEXA değerlendirmelerinde femur boynu t skoru, z skoru ve KMD değeri ile toplam femur t skoru, z skoru ve KMD değeri için gruplar arası anlamlı fark saptanmış ancak lomber bölge t skoru, z skoru ve KMD değeri için anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo2. Tüm Klinefelter Sendromlu olgular ve kontrol olgularının demografik ve DEXA verileri

	n	Klinefelter	N	Kontrol	p
Yaş (yıl)	183	30.40 (27.00-35.00)	64	30.00 ± 4.89	0.198
Ağırlık (kg)	182	77.00 (69.00-87.00)	64	78 (69.25-88.50)	0.994
Boy (cm)	183	177.30 ± 7.30	64	173.83 ± 6.26	**0.001**
VKİ (kg/m^2)	182	25.16 ± 4.27	64	25.77 (17.92-41.65)	0.097
Sağ testis (ml)	182	2 (2.00-4.00)			
Sol testis (ml)	181	2 (2.00-4.00)			
Femur boynu KMD (gr/cm^2)	180	0.894 (0.81-0.97)	64	0.943 ± 0.132	**0.037**
Femur boynu t skoru	180	-0.46 (-1.10-0.30)	64	0.20 (-0.60-0.70)	**0.003**
Femur boynu z skoru	179	-0.14 (-0.80-0.60)	64	0.35 (-0.38-0.98)	**0.009**
Toplam femur KMD (gr/cm^2)	180	0.959 ± 0.142	64	1.003 ± 0.129	**0.027**
Toplam femur t skoru	180	-0.60 (-1.20-0.00)	64	-0.15 (-0.88-0.50)	**0.007**
Toplam femur z skoru	180	-0.47 (-1.00-0.23)	64	-0.05 (-0.70-0.60)	**0.019**
Lomber KMD (gr/cm^2)	182	0.937 ± 0.132	64	0.945 ± 0.101	0.678

Lomber t skoru	182	-1.30 (-2.26-(-0.60))	64	-1.40 (-2.18-(-0.63))	0.827
Lomber z skoru	181	-1.30 (-2.21-(-0.60))	64	-1.40 (-2.15-(-0.63))	0.975

Veriler sırasıyla; ortalama, standart sapma veya yüzde 25 ve 75. değerler olarak verildi.

İlk kez infertilite nedeniyle başvurarak kliniğimizde KS tanısı almış, daha önce kemiğe ve üreme sistemine yönelik hiç tedavi uygulanmamış, diğer veriler yanında kan-hormon verileri de tam olan 88 kişilik seçilmiş KS grubu ile kontrol grubunun demografik, DEXA ve hormon verileri karşılaştırıldı. Bu gupların tanımlayıcı verileri ve p değerleri Tablo-3 te verilmiştir. Bu gruplar arasında boy değerleri açısından yine anlamlı fark bulunurken (p=0.002), DEXA verileri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo3. Seçilmiş Klinefelter sendromlu olgular ve kontrol olgularının demografik, DEXA ve kan-hormon verileri

	Klinefelter (n;88)	**Kontrol (n;64)**	**p**
Yaş (yıl)	30.60 ± 4.37	30.00 ± 4.89	0.432
Ağırlık (kg)	78.26 ± 12.55	78 (69.25-88.50)	0.836
Boy (cm)	177.00 ± 7.48	173.83 ± 6.26	**0.002**
VKİ (kg/m^2)	24.85 ± 3.49	25.77 (23.35-28.39)	0.055
Femur boynu KMD (gr/cm^2)	0.918 (0.827-1.032)	0.943 ± 0.132	0.526
Femur boynu t skoru	-0.21 (-0.99-0.73)	0.20 (-0.60-0.70)	0.124
Femur boynu z skoru	0.12 (-0.70-0.96)	0.35 (-0.38-0.98)	0.186
Toplam femur KMD (gr/cm^2)	0.970 ±0.151	1.003 ± 0.129	0.163
Toplam femur t skoru	-0.52 (-1.31-0.23)	-0.15 (-0.88-0.50)	0.055
Toplam femur z skoru	-0.27 (-1.06-0.31)	-0.05 (-0.70-0.60)	0.125
Lomber KMD (gr/cm^2)	0.957 ±0.127	0.945 ± 0.101	0.524
Lomber t skoru	-1.17 (-2.25-0.725)	-1.40 (-2.18-(-0.63))	0.398
Lomber z skoru	-1.15 (-2.61-(-0.40))	-1.40 (-2.15-(-0.63))	0.401
Prolaktin (µg/L)	9.03 (6.63-13.24)	18.95 (12.20-26.20)	**<0.001**
FSH (mU/mL)	35.62 (28.54-45.90)	4.80 (3.60-7.83)	**<0.001**
LH(mU/mL)	21.40 (15.88-26.07)	5.80 (3.05-8.10)	**<0.001**
Toplam Testosteron (nmol)	282.00 (187.75-387.50)	422.50 (341.75-549.25)	**<0.001**
Estradiol (pg/mL)	30.62 (22.25-40.29)	22.50 (15.25-31.00)	**<0.001**
SHBG (nmol/L)	41.97 (21.25-51.38)	34.45 (26.68-49.28)	**<0.001**
HST	5.09 (3.26-6.97)	8.38 (6.41-10.20)	**<0.001**
HBAT	123.00 (79.78-174.25)	196.50 (150.00-238.00)	**<0.001**
TT/FSH	7.55 (5.36-11.41)	86.90 (51.05-120.28)	**<0.001**
TT/LH	13.38 (8.33-21.66)	71.41(50.36-103.14)	**<0.001**
TT/E2	9.32 (6.17-13.01)	18.06 (13.21-30.71)	**<0.001**
SAİ	28.50 (15.71-43.85)	40.27 (34.81-50.56)	**<0.001**

Veriler sırasıyla; ortalama, standart sapma veya 25 ve 75. çeyrek değerleri olarak verildi.
HST: Hesaplanmış serbest testosteron, HBAT: Hesaplanmış biyoaktif testosteron, TT: Toplam testosteron, SAİ: Serbest androjen indeksi

KS'lu bireylerin DEXA-t skorları normal kemik bulguları olanlar ($t \geq -1$), osteopenik olanlar ($-2,5 < t < -1$) ve osteoporotik olanlar ($t \leq -2,5$) olarak sınıflandırıldıktan sonra veriler kontrol grubu verileri ile karşılaştırıldı (Tablo-4). Femur boynu bölgesinde tüm KS ve seçilmiş KS'luların kontrol grubuna göre kemik sağlığı açısından daha kötü durumda oldukları görüldü (p=0.003 ve p=0.027). Bu gruplar arasında toplam femur ve lomber bölge açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Aynı grupların z skorları normal ve osteopenik-porotik olarak ikiye ayrılarak karşılaştırıldığında hiç bir inceleme bölgesi için gruplar arası anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo-5).

Tablo 4. Klinefelter ve kontrol gruplarının t skorlarına göre kemik durumları.

	Femur boynu t skoru					
	GRUP	Normal (n;%)	Osteopeni (n;%)	Ostoporoz (n;%)	Toplam	*P
TÜM OLGULAR	Klinefelter	128 (71.1)	46 (25.6)	6 (3.3)	180	**0.003**
	Kontrol	59 (92.2)	5 (7.8)	0 (0.0)	64	
SEÇİLMİŞ OLGULAR	Klinefelter	67 (76.1)	18 (20.5)	3 (3.4)	88	**0.027**
	Kontrol	59 (92.2)	5 (7.8)	0 (0.0)	64	
	Toplam femur t skoru					
TÜM OLGULAR	Klinefelter	127 (71.6)	47 (26.1)	6 (3.3)	180	0.190
	Kontrol	51 (79.7)	13 (20.3)	0 (0.0)	64	
SEÇİLMİŞ OLGULAR	Klinefelter	63 (71.6)	22 (25.0)	3 (3.4)	88	0.239
	Kontrol	51 (79.7)	13 (20.3)	0 (0.0)	64	
	Lomber t skoru					

TÜM OLGULAR	Klinefelter	65 (35.7)	85 (46.7)	32 (17.6)	182	0.712
	Kontrol	26 (40.6)	29 (45.3)	9 (14.1)	64	
SEÇİLMİŞ OLGULAR	Klinefelter	38 (43.2)	36 (40.9)	14 (15.9)	88	0.857
	Kontrol	26 (40.6)	29 (45.3)	9 (14.1)	64	

Normal: t-skoru≥-1, osteopeni: -1<t-skoru<-2.5, osteoporoz: t-skoru≤-2.5

Tablo5. Klinefelter ve kontrol gruplarının z skorlarına göre kemik durumları.

	Femur boynu z skoru				
	GRUP	**z≤-2 (n;%)**	**z>-2 (n;%)**	**Toplam**	**P**
TÜM OLGULAR	Klinefelter	172 (96.1)	7 (3.9)	179	0.108
	Kontrol	64 (100)	0	64	
SEÇİLMİŞ OLGULAR	Klinefelter	84 (95.5)	4 (4.5)	88	0.139
	Kontrol	64 (100)	0	64	
	Total Femur z skoru				
TÜM OLGULAR	Klinefelter	170 (95)	9(5)	179	0.068
	Kontrol	51 (79.7)	13 (20.3)	64	
SEÇİLMİŞ OLGULAR	Klinefelter	84 (95.5)	4 (4.5)	88	0.139
	Kontrol	64 (100)	0	64	
	Lomber z skoru				
TÜM OLGULAR	Klinefelter	130 (71.8)	51 (28.2)	181	0.624
	Kontrol	48 (75)	16 (25)	64	

SEÇİLMİŞ OLGULAR	Klinefelter	65 (73.9)	23 (26.1)	88	0.874
	Kontrol	48 (75)	16 (25)	64	

Kan-hormon verileri ve diğer verileri tam olan seçilmiş KS'lular bazı hormon ve kan parametrelerine göre 25-75. çeyreklerine ayrılarak hormonal açıdan kötü kabul edilen ilk çeyrektekiler ile diğer çeyrekler (2-4. çeyrekler) kendi aralarında kemik bölgelerine göre osteopeni-poroz açısından karşılaştırıldı. Bu değerlendirmenin verileri ve p değerleri Tablo-6' da verilmiştir. Testosteron çeyrekleri karşılaştırıldığında bu parametrenin yalnızca femur boynu bölgesi t skoru açısından anlamlı fark olduğu tespit edildi (p=0.03). Diğer kemik inceleme bölgelerinde fark yoktu. Hesaplanmış biyoaktif testosteron (HBAT) çeyrekleri karşılaştırıldığında femur boynu t (p=0.008), toplam femur t (p=0.001), lomber z (p=0.017) ve lomber t (p=0.006) skorları açısından anlamlı fark olduğu ancak femur boynu z ve toplam femur z skorları bakımından istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo-7). Hesaplanmış serbest testosteron (HST) çeyreklerine göre ise femur boynu t, toplam femur t, lomber t skorları açısından anlamlı fark olduğu (p=0.031, p=0.001, p=0.02) görüldü. Bu gruplar arasında DEXA-z skorları açısından fark yoktu (Tablo-8). Serbest androjen indeksi (SAİ) hesaplanarak oluşturulan çeyreklere göre ise HBAT çeyreklerine benzer şekilde, femur boynu t, toplam femur t, lomber z ve lomber t skorları açısından anlamlı fark olduğu (p=0.006, p=0.021, p=0.028, p=0.006) ancak femur boynu z ve toplam femur z skorları bakımından istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü. Bu karşılaştırmalı veriler ve p değerleri ise Tablo-9' da özetlenmiştir.

Tablo6. Seçilmiş Klinefelter sendromluların total testosteron çeyreklerine göre osteoporoz durumlarının değerlendirilmesi

		Toplam testosteron çeyrek grupları		
	Kemik durumu*	**1 (n=22)**	**2-4 (n=66)**	**P değeri**
Femur Boynu t skoru	Normal	13 (59.1)	48 (72.8)	**0.03**
	Anormal	9 (40.9)	18 (27.2)	
Femur Boynu z skoru	Normal	20 (90.9)	64 (97)	0.237
	Anormal	2 (9.1)	2 (3)	
Lomber t skoru	Normal	7 (31.8)	31 (47)	0.214
	Anormal	15 (68.2)	35 (53)	
Lomber z skoru	Normal	13 (59.1)	52 (78.8)	0.06

	Anormal	9 (40.9)	14 (21.2)	
Total femur t skoru	Normal	15 (68.2)	48 (72.8)	0.349
	Anormal	7 (31.8)	18 (27.2)	
Total femur z skoru	Normal	20 (90.9)	64 (97)	0.237
	Anormal	2 (9.1)	2 (3)	

*Normal: t>-2.5veya z≥2, Anormal: t≤2.5veya z<-2

Tablo7. Seçilmiş Klinefelter sendromluların hesaplanmış biyoaktif testosteron (HBAT) çeyreklerine göre osteoporoz durumlarının değerlendirilmesi.

		HBAT çeyrek grupları		
	Kemik durumu*	**1. (n=22)**	**2-4. (n=66)**	**P değeri**
Femur Boynu t skoru	Normal	11 (50)	56 (82.1)	**0.0008**
	Anormal	11 (50)	10 (17.9)	
Femur Boynu z skoru	Normal	20 (90.9)	64 (97)	0.237
	Anormal	2 (9.1)	2 (3)	
Lomber t skoru	Normal	4 (18.2)	34 (51.6)	**0.006**
	Anormal	18 (81.8)	32 (48.4)	
Lomber z skoru	Normal	12 (54.5)	53 (75.5)	**0.017**
	Anormal	10 (45.5)	13 (24.5)	
Total femur t skoru	Normal	10 (45.5)	53 (75.5)	**0.001**
	Anormal	12 (54.5)	13 (24.5)	
Total femur z skoru	Normal	20 (90.9)	64 (97)	0.237
	Anormal	2 (9.1)	2 (3)	

*Normal: t>-2.5veya z≥2, Anormal: t≤2.5veya z<-2

Tablo8. Seçilmiş klinefelter sendromluların hesaplanmış serbest testosteron (HST) çeyreklerine göre osteoporoz durumlarının değerlendirilmesi

		HST çeyrek grupları		
	Kemik durumu*	**1. (n=22)**	**2-4. (n=66)**	**P değeri**
Femur Boynu t skoru	Normal	11 (50)	56 (82.1)	**0.031**
	Anormal	11 (50)	10 (17.9)	
Femur Boynu z	Normal	20 (90.9)	64 (97)	0.553

skoru	Anormal	2 (9.1)	2 (3)	
Lomber t skoru	Normal	5 (22.7)	33 (50)	**0.02**
	Anormal	17 (77.3)	33 (50)	
Lomber z skoru	Normal	13 (59.1)	52 (78.8)	0.068
	Anormal	9 (40.9)	14 (21.2)	
Total femur t skoru	Normal	10 (45.5)	53(75.5)	**0.001**
	Anormal	12 (54.5)	13(24.5)	
Total femur z skoru	Normal	20 (90.9)	64 (97)	0.553
	Anormal	2 (9.1)	2 (3)	

*Normal: t>-2.5veya z≥2, Anormal: t≤2.5veya z<-2

Tablo9. Seçilmiş Klinefelter sendromluların serbest androjen indeksi çeyreklerine göre osteoporoz durumlarının değerlendirilmesi

		SAİ çeyrek grupları		
	Kemik durumu*	**1. (n=22)**	**2-4. (n=66)**	**P değeri**
Femur Boynu t skoru	Normal	12 (54.6)	55 (83.3)	**0.006**
	Anormal	10 (45.4)	11 (16.7)	
Femur Boynu z skoru	Normal	20 (90.9)	64 (97)	0.242
	Anormal	2 (9.1)	2 (3)	
Lomber t skoru	Normal	4 (18.1)	34 (51.6)	**0.006**
	Anormal	18 (81.9)	32 (48.4)	
Lomber z skoru	Normal	11 (50)	54 (81.9)	**0.028**
	Anormal	11 (50)	12 (18.1)	
Total femur t skoru	Normal	10 (45.4)	53 (75.5)	**0.021**
	Anormal	12 (54.6)	13 (24.5)	
Total femur z skoru	Normal	20 (90.9)	64 (97)	0.242
	Anormal	2 (9.1)	2 (3)	

*Normal: t>-2.5veya z≥2, Anormal: t≤2.5veya z<-2

Çalışma kontrol grubu Türk toplumu olarak kabul edilerek kendine özgü bölgesel standart sapması hesaplandı ve daha önce verilen t-skoru formülü kullanılarak KS'lu hastaların Türk toplumuna göre bölgesel t skorlar yeniden hesaplandı. Bulunan bu değerlere göre KS'lu hastalar osteopeni-poroz açısından yeniden sınıflandırılarak Amerikan toplumunun olduğu kabul edilen standart referans değerler ile karşılaştırıldı. Buna göre lomber t skoru açısından iki farklı topluma göre hesaplanarak sınıflandırılan kemik durumları anlamlı fark gösterirken (p=0.001), diğer kemik bölgeleri için topluma göre oluşturulan sınıflamada kemik durumu açısında anlamlı fark yoktu (Tablo-10).

Tablo10. Tüm klinefelterlerin Amerikan ve Türk toplumu standartlarına göre kemik durumlarının karşılaştırılması

		Toplum		
	***Kemik durumu**	**Referans (n,%)**	**Bölgesel (n,%)**	**P değeri**
Femur Boynu t skoru (n=180)	Normal	128 (71.1)	136 (75.6)	0.298
	Anormal	52 (28.9)	44 (24.4)	
Toplam femur t (n=180)	Normal	127 (70.6)	137 (76.2)	0.379
	Anormal	53 (29.4)	43 (23.8)	
Lomber t skoru (n=182)	Normal	65 (35.7)	136 (74.7)	**<0.001**
	Anormal	117 (64.3)	46 (25.3)	

*Normal: t >-2.5, Anormal: t ≤2.5

5. TARTIŞMA

Klinefelter sendromu, normal 46,XY karyotipli bir erkekte ilave bir ya da daha fazla sayıda X kromozomu bulunduran bir grup kromozomal bozukluktur (1). Canlı doğumlarda görülme sıklığı 1/500- 1/1000'dir ve erkeklerde görülen en sık sayısal kromozom anomalisidir (8). Uzun boy, üst ekstremitelere göre daha uzun alt ekstremiteler, jinekomasti, küçük testisler bu bireylerin tipik fiziksel özellikleridir. Çalışmaya dâhil edilen KS'lu hastaların boyları, literatürle uyumlu olarak, kontrol grubu bireylerine göre uzun bulunmuştur (p=0.001).

KS'lu hastaların kemik mineral dansitelerinin çocukluk döneminden puberte başlangıcına kadar normal olduğu, daha sonraki dönemlerde ise sağlıklı yaş-cinsiyet gruplarına göre daha düşük olduğu düşünülmektedir. Kemik mineral eksikliğinin en önemli sebebinin hipogonadizm olduğu saptanmıştır. Kore toplumunu inceleyen bir çalışmada KS'lu olgular ile kontrol grubu DEXA değerleri karşılaştırılmış ve hem toplam femur bölgesinde hemde lomber bölgede z skorları ve KMD değerlerinin kontrol grubuna göre belirgin kötü olduğu gösterilmiştir (79). Bu çalışmada kontrol grubu tamamen sağlıklı, fertil, osteoporoz riski taşımayan ve DEXA'da osteoporozu olmayan erkeklerden seçilmiştir. 2015 yılında yapılan yüksek hasta sayılı bir çalışmada da KS'lu bireylerin lomber bölge t skoru ve KMD değeri ile femur boynu t skoru ve KMD değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve sendromlu grubun tüm parametrelerde daha kötü durumda olduğu gösterilmiştir (80). Bu çalışmanın kontrol grubunu ise genel performansı iyi, fertil genç erişkin erkekler oluşturmuştur. Hieronimus ve arkadaşlarının çalışmalarında ise farklı bir sonuç bulunarak femur boynu ve lomber bölge

KMD ve t skoru değerleri açısından kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmamıştır (82). Bizim çalışmamızda femur boynu ile toplam femur bölgelerinin KMD değerleri, t ve z skorları sendromlu grupta kontrol grubuna göre düşük bulunurken lomber bölge değerleri arasında fark bulunmamıştır. Lomber bölge skorları incelendiğinde sendromlu grubun KMD değeri ve t-z skorlarının kötü olmasının yanı sıra kontrol grubununda bu değerlerinin beklenenden daha düşük olduğu görülmüştür. Kontrol grubu olarak tamamen sağlıklı bireyler yerine toplumdan rastgele seçilmiş, kısıtlı dışlama kriterleri olan bireyleri almamızın ve etnik-coğrafi farklılıkların bu durumun nedeni olabileceğini düşünmekteyiz. Zira çalışmamızda kontrol grubu için sadece bilinen metabolik hastalığı olmaması, patolojik kırık öyküsü olmaması, kemik metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanmıyor olması ve evliyse fertil bir birey olması şartları aranmıştır.

İlk kez kliniğimize başvurmuş, daha önce kemik metabolizmasına yönelik tedavi veya androjen replasmanı almamış, başvuru anındaki serum-hormon verileri tam olan 88 KS'lu hasta alt grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hiçbir kemik bölgesi için gruplar arası anlam fark tespit edilmemiştir. Bu alt grubun daha önce hiç tedavi almamış olması ve çoğunluğunun infertilite ile başvurarak tanı almaları nedeniyle bu bireylerin klinik olarak daha hafif seyirli, nispeten daha iyi bir hasta grubu olduğunu düşünmekteyiz. Tüm KS'lu hasta grubunda görülen femur ve femur boynu bölgesi için farklılığın alt grupta görülmemesi bu şekilde açıklanabilir. Hatta istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiş olsa bile lomber bölge için bu grubun kontrol grubuna kıyasla daha iyi durumda olması hiçbir aktif şikâyeti olmayan ve sadece infertilite ile başvuran hafif seyirli KS'lu hastaların kemik sağlığı açısından normal bireylerden farklı olmadıkları ve gereğinden fazla yakın kemik sağlığı takibinin gereksiz iş yükü ve maliyete neden olabileceği kanısındayız. Hiéronimus ve arkadaşları bu durumu KS'lu hastalarda testosteronun östrojene aromatizasyonu ve nispeten yüksek östrojen düzeylerinin kemik yapısını korumasına bağlamışlardır ancak bizim çalışmamızda bu bilgileri destekleyecek veriler bulunmamaktadır (81).

Çalışmamızda tüm Klinefelter sendromlu hastalar ve 88 kişiden oluşan seçilmiş alt hasta grubu t skorlarına göre normal ($t \leq -1$), osteopenik ($-1 < t < -2.5$) ve osteoporotik ($t \leq -2.5$) olarak sınıflandırıldı. Veriler aynı şekilde sınıflandırılmış kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki KS grubu için femur boynu bölgesinde kontrol grubuna göre anlamlı fark olduğu görüldü (tablo-4). Diğer inceleme alanlarında istatisiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu durum KS'lu hastaların femur boynu bölgelerinin diğer kemik bölgelerine göre daha kötü olduğu şeklinde

değil, çalışma kontrol grubunun femur boynu bölgesinin diğer kemik bölgelerine göre çok daha iyi durumda olduğu şeklinde yorumlandı. Aynı incelemede lomber bölgede osteopeni-poroz sayılarının hem sendromlu gruplarda hem de kontrol grubunda, toplam femur ve femur boynu bölgelerine göre daha fazla olduğu görülmektedir. Vertebralarda ağırlıklı olarak bulunan kemik yapısı olan trabeküler kemiklerin daha çok androjen reseptörü etkisi altında olduğu, femur ve femur boynu bölgelerindeki hâkim kemik yapısı olan kortikal kemiklerin ise androjenden çok östrojen metabolizmasından etkilendiği bilinmektedir (82, 83). KS'nda fazladan X kromozomunun daha çok androjen reseptör yolu üzerinde problemlere yol açarak kemik metabolizmasını bozduğunu kabul edecek olursak KS'lu bireylerde lomber bölgenin diğer kemik bölgelerine göre neden daha kötü durumda olduğuna yorum getirebiliriz. Ancak kontrol grubununda aynı şekilde lomber bölge kemik yapısının diğer bölgelere göre kötü durumda olmasını açıklayacak bir veri bizim çalışmamızda elde edilememiştir.

KS tipik laboratuar bulguları; düşük total testosteron ve buna bağlı düşük hesaplanmış biyoaktif testosteron düzeyleri ile serbest androjen indeksi, normalden yüksek LH, FSH düzeyleri olarak sıralanabilir. LH değerlerindeki yükseklik ve testosteron düşüklüğü genellikle hafif düzeyde iken bu bireylerde FSH yüksekliği daha belirgindir (17,26). Seo ve arkadaşları Kore toplumunda yaptıkları çalışmalarında KS'lu hastaların testosteron düzeyini anlamlı düşük, FSH ve LH düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (79). Sonraki yıllarda yapılan birçok çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir (80, 81). Literatürde düşük gonadotropin seviyesi olan KS'lu hastalar da tanımlanmıştır ancak bunlar genellikle tek vaka takdimi şeklinde yayınlanan çok nadir olgular olarak görünmektedir (84, 85). Bizim çalışmamızda da, daha önce hiç hormonal tedavi almamış 88 kişilik KS alt grubu incelendiğinde, literatürle uyumlu olarak, testosteron düzeyleri düşük, LH ve FSH düzeyleri ise kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. Bu değerlerle ilişkili olarak HBAT, SAİ, HST değerleri KS'lularda kontrol grubuna göre düşük olduğu görüldü (tablo-3).

Total testosteron düzeyleri ile kemik durumu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar literatürde mevcuttur. Karasek ve arkadaşları 2000 yılında yayınladıkları çalışmalarında 41 infertil erkek ile 39 sağlıklı bireyi karşılaştırmış ve testosteron düzeyi ile KMD değeri ve T skoru arasında arasında pozitif bir korelasyon tespit etmişlerdir (86). Bu çalışmada sadece lomber kemik bölgesi incelemeye alınmıştır. Seo ve arkadaşları da benzer şekilde 40 Klinefelter sendromlu hastayı inceledikleri çalışmalarında testosteron seviyeleri ile kemik mineral dansiteleri ve t skorları arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir ve düşük

testosteron düzeylerinin kemik sağlığını olumsuz etkilediğini savunmuşlardır (79). Bu çalışmada incelenecek kemik bölgeleri lomber bölge, femur boynu ve Ward's üçgeni olarak belirlenmiştir. 2013 yılında yayınlanan prospektif bir çalışmada daha önce tedavi almamış 18 KS'lu hastanın testosteron replasman tedavisi öncesi ve sonrası kemik durumları incelenmiştir. 48 haftalık düzenli replasman sonrası tüm hastalarda testosteron düzeyinin normal sınırlara geldiği, lomber bölge t skorunun ve KMD değerinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Femur boynu bölgesinde de düzelme izlenmesine karşın bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kacker ve arkadasları ise testosteron seviyesi 350 ng/dl altında olan 75 infertil hastaya yaklaşık 30 ay tedavi vererek tedavi öncesi ve sonrası kemik durumlarını KMD değeri kullanarak karşılaştırmışlardır. Yalnızca testosteron tedavisi verilen grupta lomber bölgede anlamlı iyileşme gözlenirken, toplam kalça bölgesinde anlamlı değişim izlenmemiştir (87).Testosteronun KMD ve t skoru üzerine etkisi olmadığını savunan çalışmalar da literatürde mevcuttur. Ferlin ve arkadasları testosteron düzeyleri düşük 12 KS'lu hastaya yalnızca testosteron replasmanı, 14 KS'lu hastaya hem testosteron hem 25-hidroksivitamin-D, 8 hastaya ise yalnızca 25-hidroksivitamin-D tedavisi uygulayarak lomber ve femur boynu bölgelerinin tedaviye yanıtlarını incelemişlerdir. 2 yıllık replasman sonrası yalnızca testosteron tedavisi alan grupta incelenen her iki kemik bölgesinde de iyileşme olmadığı, testosteron ve D vitamini takviyesi yapılan grup ile yalnızca D vitamini kullanan grupta lomber bölge KMD ve t skorlarında anlamlı iyileşme izlenmiştir. Yazarlar KS'lu hastalarda testosteronun değil D vitaminin kemik metabolizmasında etkili olduğunu savunmuşlardır (80). Bizim çalışmamızda hiç tedavi almamış 88 KS'lu hastanın testosteron düzeyleri çeyreklere ayrılarak 1. çeyrek ve 2-4. çeyrekler olmak üzere 2 grup oluşturuldu ve gruplar kemik durumu normal (t skoru$\geq$ -1) ve anormal (t skoru<-1) olarak sınıflandırılıp karşılaştırıldı. Bu grupların oluşturken en kötü hormon düzeyine sahip olan 1. çeyrekteki grubunun nispeten daha iyi grup olan 2-4.çeyrek grubuna göre kemik durumunda anlamlı fark olup olmadığının araştırılması ve dolayısıyla bu hormonun kemik metabolizmasına etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. İncelenen kemik bölgeleri t ve z skorlarına göre ayrı ayrı değerlendirildi. Veriler analiz edildiğinde en düşük testosteron düzeyine sahip olan 1. çeyrekteki olgulardayalnızca femur boynu bölgesi t skorunda osteopeni- poroz açısından anlamlı fark oluşturduğu görüldü. Aynı şekilde bu hasta grubunun HBAT değerlerine göre çeyrekler oluşturularak veriler analiz edildi. Bu analiz sonucunda ilk çeyrekte femur boynu t, toplam femur t, lomber t ve z skorlarına göre anormal kemik yapısının anlamlı olarak daha fazla izlendiği tespit edildi. Serbest androjen indeksi içinde HBAT ile aynısonuçlar elde edildi. Son olarak HST ilk çeyreğinde tüm t skorlarına göre anormal kemik yapısı istatistiksel

olarak daha kötü iken z skoruna göre değerendirmede anlamlı farklılık izlenmiyordu. Bu bilgilerden yola çıkarak kliniğe başvuran KS'lu hastanın kemik sağlığını öngörmede testosteon düzeylerinin belirleyici olmadığı kanısındayız. Çünkü en kötü testosterona sahip KS'lu grupta bile t skoruna göre yalnızca femur boynu bölgesinde kemik durumu kötü izlenmiştir. Verilerimiz KS hasta grubunda testosteron yerine HBAT, HST veya SAİ gibi hesaplanmış değerlerin özellikle t skoruna göre kemik durumunu öngörmede daha etkili olduğunu göstermektedir. DEXA-z skoruna göre kemik durumun ise bu parametreler kullanılarak öngörülemeyeceği kanısındayız. Bu noktadan yola çıkarak özellikle fazla hasta sayılı kliniklerin kendi kan parametresi çeyreklerini hesaplayarak, en kötü HBAT, HST ve SAİ değerlerine sahip grubun kemik sağlığı üzerinde daha itinalı durulması önerilebilir.

Bu çalışmada seçilen kontrol grubu yaş durumlarına göre KS'lu grupla, eğitim durumu olarak ise Türkiye toplumu eğitim durumu (TUİK-2016 verilerine göre) ile homojenize edilerek seçilmiştir. Bunun yanında herhangi bir kemik metabolizması hastalığı olanlar, kemik metabolizmasına yönelik ilaç kullanmış olanlar, androjen veya steroid replasmanı öyküsü olanlar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Ayrıca kontrol grubu fertil bireylerden veya fizik muayenede genital sistem muayenesi tamamen normal, fiziksel olarak tamamen sağlıklı sayılabilecek kişilerden seçilmiştir. Gönüllü seçimindeki bu kriterlerin uygulanmasına rağmen özellikle lomber bölge için birçok osteopenik (29, %45.3) ve osteoporotik (9, %14.1) gönüllü birey tespit edilmiştir. Her nekadar seçilen gönüllü populasyon Türk toplumunu yüzde yüz yansıtmak için yetersiz sayı ve özelliklerde olsa da, Türk toplumunun lomber bölge kemik durumunun coğrafi ve etnik farklılıklar temelinde referans toplumlardan kötü olabileceği düşüncesi oluşmaktadır. Ülkemizde menapozal veya postmenapozal dönemdeki kadınlarda kemik durumunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen erkek osteoporozu ile ilgili bölgesel çalışmalar son derece kısıtlıdır. Manisalı ve arkadaşları İzmir'de kemik metabolizması için risk faktörü taşımayan 20-80 yaş arası 119 gönüllü erkekle yaptıkları çalışmada, gönüllülerin lomber bölge t skorlarını ve KMD değerlerini literatürde ki çoğunluğu Avrupa toplumunu yansıtan çalışmalara göre belirgin şekilde düşük tespit etmişlerdir (88). Gürlek ve arkaşları 2000 yılında yayınladıkları çalışmalarında 19-25 yaş arası 152 sağlıklı erkek gönüllüyü incelemişlerdir (89). Birleşik Devletler referans değerleri kullanıldığında düşük KMD'li (t-skoru<-1) birey oranı lomber bölge için %42.8 ve femoral bölge için %30.9 iken yeni hesaplanan bölgesel referans değerlerine göre bu oranlar sırasıyla %15.8 ve %17.1 olarak belirlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür. Ankara'da 110 gönüllü ile yapılan bir çalışmaya göre ise 20-29 yaş arası erkeklerde lomber t

skoruna göre osteopeni %55.6, osteoporoz %11.1 iken, 30-39 yaş grubu erkeklerde bu oran %40 ve %10 olarak bulunmuştur ve bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde edildiği görülmektedir (90). Unutulmamalıdır ki bu çalışmadaki 20-39 yaş arası gönüllü sayısı (n=19) son derece kısıtlıdır. Literatürdeki erkek osteoporozu ile ilgili çalışmaların birçoğu (91-93) yurtdışı bölgesel çalışmalar olup osteoporozun doğası gereği referans değerler bölgesel farklılılar gösterebilmektedir. Ülkemizde bölgesel araştırmalarımızın kısıtlılığı nedeniyle çoğunlukla Amerika ve Avrupa'da yapılmış batı toplumlarının normal standartlarını gösteren beyaz ırk referans değerleri kullanılarak KMD ölçümleri değerlendirilmektedir. Bu noktadan hareketle çalışmamızda, kontrol grubumuzun verileri kullanılarak, bölgesel referans değerlerimiz hesaplandı. Hesaplama için kontrol grubuna göre bulunan hesaplanmış standart sapma değeri kullanılarak t skoru formülüne göre uygulama yapıldı. KS'lular ise yeni hesaplanan bölgesel t skorlarına göre normal veya osteopenik-porotik olarak gruplara ayrıldı. Yeni hesaplanan t skorlarına göre toplam femur ve femur boynu bölgelerinde normal kemik yapılı KS hastası sayısında artış olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, lomber bölge için t skoruna göre osteopenik-porotik sayısı 117'den 46'ya geriledi ve iki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Bu sonuçlara göre, ülkemizdeki KS takipli hasta sayısı yüksek kliniklere, her kliniğin mümkünse bölgesel referans değerlerini kullanarak kemik sağlığı takibi yapması, mümkün değilse kendi bölgesel kontrol gruplarını oluşturarak ve bölgesel referans değerlerini belirleyerek KS'lu hastaların değerlendirilmesini bu yönde yapması gerektiğinin önerilmesi kanaatindeyiz.

Projemizin başlangıcında KS'lu hastalarda kemik sağlığını ön görebileceğimiz bir belirteç bulunması hedeflenmekteydi. Bu doğrultuda elde ettiğimiz sonuçlara göre HBAT, HST, SAİ gibi bazı kan parametrelerinin sendromlu hastalarda kemik sağlığını öngörmeye yardımcı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Diğer hedeflenen konulardan birisi ise KS'luların topluma göre kemik sağlığı durumlarının değerlendirilmesiydi. Oluşturulan kontrol grubunun DEXA verileri incelendiğinde sendromlular ile toplum arasında kemik sağlığı açısından beklendiği kadar fark olmadığı görülmüş ve faydalı sonuçlar elde edilmiştir.

6. SONUÇLAR

Klinefelter sendromlu bireylerde, muhtemelen fazladan X kromozomunun varlığına bağlı olarak, birçok fiziksel, ruhsal ve duygusal problemin yanı sıra kemik sağlığı bozukluklukları da önemli sağlık problemi teşkil etmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada da, KS'lu bireylerin kemik sağlığı açısından toplumdan seçilmiş sağlıklı gönüllülere göre femur boynu ve femur bölgelerinin daha düşük KMD değerleri ve t-z skorlarına sahip olduğu görülmüştür ancak lomber bölge değerleri açısından gruplar arası farklılık bulunmamıştır. Bununla birlikte sağlıklı toplumun lomber bölge değerleri de beklenenden daha düşük bulunmuştur. Ancak bu bireylerin hiçbirinde patoloji kırık öyküsü bulunmamaktadır. Bu sonuç bize bölgemiz insanının lomber bölge değerlerinin uluslararası standartlara göre, bölgesel ve etnik farklılıklar nedeniyle, daha düşük olabileceğini ve KS'lu olguları değerlendirirken bu durumun göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmüştür.

Hiçbir kemik şikâyeti olmayan, kliniğimize ilkkez infertilite nedeniyle başvuran, klinik olarak daha iyi durumdaki KS'lu olgular ile kontrol grubu arasında hiçbir kemik bölgesi için fark bulunmamıştır. Bu sonuçlara dayanarak asemptomatik, daha selim seyirli KS'lu olguların kemik sağlığı açısından daha seyrek aralıklarla değerlendirilebileceği ve gerekirse tedavi uygulanabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır.

Çalışmamızda olduğu gibi sınırlı sayıda gönüllüden oluşan kontrol grubunun dâhil edildiği verilerle bölgesel ve toplumsal doğruların bulunmasının mümkün olmadığı, çalışmamızın sadece yol gösterici olabileceği ve bu konu ile ilgili daha fazla hasta ve gönüllü sayılı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Visootsak J, Graham JM. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2006; 1: 42
2. Wikström AM, Dunkel L. Testicular Function in Klinefelter Syndrome. Horm Res 2008; 69: 317–326
3. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without Leydigism, increased excretion of follicle stimulating hormone. J Clin Endocrinol 1942; 2: 615–27.
4. Schwartz ID, Root AW. The Klinefelter syndrome of testicular dysgenesis. Endocrinol Metab Clin North Am. 1991;20: 153-163.
5. MacLean N, Mitchell JM, Harnden DG, et al. A survey of sex chromosome abnormalities among 4,514 mental defectives. Lancet. 1962; 1: 293-296.
6. Pasqualini RQ, Vidal G, Burr GE. Psychopathology of Klinefelter's syndrome-review of thirty-one cases. Lancet. 1957;2: 164-167.
7. Mandoki MW, Sumner GS. Klinefelter syndrome: The Need for early identification and treatment, Clinical Pediatrics. 1991;3: 161-164
8. Paduch DA, Fine RG, Bolyakov A, Joseph K. New concepts in Klinefelter syndrome. Current Opinion in Urology 2008, 18: 621–627
9. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter’s syndrome. Lancet 2004; 364: 273–283.
10. Okada H, Fujioka H, Tatsumi N et al. Klinefelter’s syndrome in the male infertility clinic. Human Reproduction 1999; 4: 946–952
11. Linden MG, Bender BG, Robinson A. Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. Pediatrics. 1995; 96: 672-682.

12. Cammarata M, Di Simone PD, Graziano L, Giuffre M, Corsello G, Garofalo G. Rare sex chromosome aneuploidies in humans: report of six patients with 48,XXYY, 49,XXXXY, and 48,XXXX karyotypes. Am J Med Genet. 1999; 85: 86-87

13. Peet J, Weaver DD, Vance GH. 49,XXXXY: a distinct phenotype. Three new cases and review. J Med Genet. 1998; 35: 420-424.

14. Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. Prenat Diagn. 1997;17: 363-368.

15. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH, Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome: A National Registry Study, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003; 2: 622–626

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: 93-109.

17. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. Arch Intern Med. 1998;158: 1309-14.

18. Visootsak J, Graham JM. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. Orphanet J Rare Dis. 2006;1: 42.

19. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. Obstet Gynecol. 1981;58: 282-5.

20. Lee YS, Cheng AW, Ahmed SF, Shaw NJ, Hughes IA. Genital anomalies in Klinefelter's syndrome. Horm Res. 2007;68: 150-5.

21. Visootsak J, Aylstock M, Graham JM. Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr (Phila) 2001;40: 639-51.

22. Radicioni AF, De Marco E, Gianfrilli D. Strategies and advantages of early diagnosis in Klinefelter's syndrome. Mol Hum Reprod 2010;16: 434-40.

23. Tartaglia N, Ayari N, Howell S, D'Epagnier C, Zeitler P. 48,XXYY, 48,XXXY and 49,XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. Acta Paediatr. 2011;100: 851-60.

24. Wikström AM, Raivio T, Hadziselimovic F, Wikström S, Tuuri T, Dunkel L. Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89: 2263-70.

25. Schibler D, Brook CG, Kind HP, Zachmann M, Prader A. Growth and body proportions in 54 boys and men with Klinefelter's syndrome. Helv Paediatr Acta. 1974;29: 325-33.

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

27. Paulsen CA, Gordon DL, Carpenter RW, Gandy HM, Drucker WD. Klinefelter's syndrome and its variants: a hormonal and chromosomal study. Rec Prog Horm Res. 1968;24: 321-63.

28. Ferlin A, Schipilliti M, Di Mambro A, Vinanzi C, Foresta C. Osteoporosis in Klinefelter's syndrome. Mol Hum Reprod. 2010;16: 402-10.

29. Griesemer DA. Clinical conferences at The Johns Hopkins Hospital: Klinefelter syndrome and breast cancer. Johns Hopkins Med J. 1976;138: 102-8.

30. Fricke GR, Mattern HJ, Scheveikert HU, Shwanitz G. Klinefelter syndrome and MVP, an echocardiographic study in twenty-two patiens: Biomed Pharmacother. 1984; 2: 88-97

31. Campbell WA, Price WH. Venous thromboembolic disease in Klinefelter's syndrome. Clin Genet. 1981; 19: 275-280.

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

33. Nieschlag E, Behre HM. Clinical uses of testosterone in hypogonadism and other conditions. Testosterone: action, deficiency, substitution (3rd ed). Cambridge University Press, 2004: 375–404.

34. Nielsen J, Pelsen B, Sorensen K. Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone. Clin Genet. 1988; 33: 262-269.

35. Pazvantoğlu O, Okay T, Dilbaz N, Yararbaş K, Bökesoy I. Klinefelter Sendromu ve ilişkili Psikiyatrik Belirtiler. Klinik psikofarmakoloji Bülteni. 2006; 16: 174-178

36. Fullerton G, Hamilton M, Maheshwari A. Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labelled as infertile in 2009? Hum Reprod. 2010;25: 588-97.

37. 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.

38. Akyol Y, Cantürk F. Tanım ve sınıflama, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara. 2010: 1-7

39. Sarıdoğan ME. Osteoporozun tanımı ve sınıflandırması, Modern Tıp Seminerleri: 19 Osteoporoz. Güneş Kitabevi, Ankara. 2001: 1-6

40. Holroyd C, Cooper C, Dennison E. Epidemiology of osteoporosis. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008; 22: 671-985

41. Epstein S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Clinical Therapeutics. 2006; 28: 151-173

42. Duman AE, Güven GS, Gürlek A. Erkek osteoporozu. Hacettepe Tıp Dergisi. 2005;36: 175-183

43. Kavuncu V. osteoporozda sınıflama. Osteoporozda Tanı ve Tedavi. Aktüel Tıp Dergisi, İstanbul, 2000: 204-213

44. Aydil S, Osteoporozda Egzersiz Programının Solunum Fonksiyonlarına ve Yaşam Kalitesine Etkisi, Uzmanlık Tezi, İstanbul 70. yıl Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2005: 13

45. El Ö, Peker Ö. Labaratuvar ve görüntüleme yöntemleri, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara. 2010: 55-82

46. Mithal A, Malhotra N. Osteoporosis: key issues in management. Apollo Medicine. 2006; 3: 189-196

47. Sinaki M. Prevention and treatment of osteoporosis. Physical Medicine and Rehabilitation, Philedelphia, Saunders. 2000: 894-912

48. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assesment of osteoporosis with densitometry. Osteoporos Int. 2000; 11: 192-202

49. Kenneth GF. Clinical use of bone densitometry. Osteoporosis (2rd ed). San Diego, Academic Pres. 2001: 433-458

50. Sindel D. Osteoporozda Tanı Yontemleri. Turkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 2002; 2: 17-27

51. Kleerekoper M. Evaluation of patient with osteoporosis or at risk for osteoporosis. Osteoporosis (2nd ed). San Diego, Academic Press, 2001; 2: 403-9

52. Arslan Ş. Etyoloji ve risk faktörleri, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2010: 31-43

53. Gürer G, Şendur F, Bozbaş GT, Tştaban E. Postmenopozal osteoporozda kalsitonin ve alendronat tedavilerinin 2 yıllık sonuçları. Osteoporoz Dünyasından. 2006; 12: 5-8

54. Oral A. Osteoporozda patofizyoloji, Modern Tıp Seminerleri: 19 Osteoporoz. Güneş kitabevi, Ankara. 2001: 28-44

55. Kutsal YG. Geriatri Yaşlı Sağlığına Multidisipliner Yaklaşım: Osteoartrit ve osteoporoz. TEB Eczacılık Akademisi. 2009: 47-57

56. Cantürk F. Osteoporozda klinik bulgular, Modern Tıp Seminerleri: 19 Osteoporoz. Güneş Kitabevi, Ankara. 2001: 93-98

57. McClung M, Harris ST, Miller PD, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. Am J Med. 2013;126: 13-20.

58. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. Clin Cancer Res. 2006;12: 6222-30.

59. Xu XL, Gou WL, Wang AY, et al. Basic research and clinical applications of bisphosphonates in bone disease: what have we learned over the last 40 years? J Transl Med 2013;11: 303.

60. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2013.

61. Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Calcif Tissue. Int 2012;91: 225-43.

62. Herrera A, Lobo-Escolar A, Mateo J, Gil J, Ibarz E, Gracia L. Male osteoporosis: A review. World J Orthop. 2012;3: 223-34.

63. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med. 2000; 343: 604-10.

64. Hadji P. The evolution of selective estrogen receptor modulators in osteoporosis therapy. Climacteric. 2012;15: 513-23.

65. Trovas GP, Lyritis GP, Galanos A, Raptou P, Constantelou E. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: effects on bone mineral density and bone markers. J Bone Miner Res. 2002; 17: 521-7.

66. Lippuner K. The future of osteoporosis treatment - a research update. Swiss Med Wkly. 2012;142:13624.

67. Diab DL, Watts NB. Denosumab in osteoporosis. Expert Opin Drug Saf 2013.

68. Basaria S, Dobs AS. Hypogonadism and androgen replacement therapy in the elderly men. Am J Med 2001; 110:563-72.

69. Orwoll ES, Klein R. Osteoporosis in men. Epidemiology, pathophysiology, and clinical characterization. Osteoporosis (2rd ed.). San Diego: Academic Pres. 2001; 103-49.

70. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82: 2386-90.

71. Wang C, Cunningham G, Dobs A, et al. Long-term testosterone gel (Andro Gel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 2085-98.

72. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. N Engl J Med. 1998; 339: 599-603.

73. Esbrit P, Alcaraz MJ. Current perspectives on parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) as bone anabolic therapies. Biochem Pharmacol. 2013;85: 1417-23.

74. Baron R, Hesse E. Update on bone anabolics in osteoporosis treatment: rationale, current status, and perspectives. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97: 311-25.

75. Das S, Crockett JC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. Drug Des Devel Ther. 2013;7: 435-48.

76. Hurtel-Lemaire AS, Mentaverri R, Caudrillier A, et al. The calcium-sensing receptor is involved in strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis. New insights into the associated signaling pathways. J Biol Chem. 2009;284: 575-84.

77. Burgess E, Nanes MS. Osteoporosis in men: pathophysiology, evaluation, and therapy. Curr Opin Rheumatol. 2002; 14: 421-8.

78. Ringe JD, Dorst A, Kipshoven C, Rovati LC, Setnikar I. Avoidance of vertebral fractures in men with idiopathic osteoporosis by a three year therapy with calcium and low-dose intermittent monofluorophosphate. Osteoporos Int. 1998; 8: 47-52.

79. Seo JT, Lee JS, Oh TH, Joo K.J. The clinical significance of bone mineral density and testosterone levels in Korean men with non-mosaic Klinefelter's syndrome. BJU international. 2007; 99: 141-146.

80. Ferlin A, Selice R, Di Mambro A, et al. Role of vitamin D levels and vitamin D supplementation on bone mineral density in Klinefelter syndrome. Osteoporosis International. 2015; 26: 2193-2202.

81. Hiéronimus S, Lussiez F, Le-Duff F, Ferrari P, Bsatandig B, Fenichel P. Klinefelter's syndrome and bone mineral density: Is osteoporosis a constant feature? Annales d'endocrinologie. 2011;72

82. Marcus R, Leary D, Schneider DL, Shane E, Favus M, Quigley CA. Thecontribution of testosterone to skeletal development andmaintenance: lessons from the androgen insensitivity syndrome. J ClinEndocrinol Metab. 2000;85: 1032–1037.

83. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. Endocr Rev. 2008;29: 441–464.

84. Cherian KE, Jebasingh FK, Kapoor N, Paul TV. Klinefelter syndrome with low gonadotropin levels. BMJ case reports, 2015, bcr2015213333.

85. Carter JN, Wiseman DG, Lee HB. Klinefelter's syndrome with hypogonadotrophic hypogonadism. BMJ, 1977; 6055: 212.

86. Karasek M, Kochanski JW, Bierowiec J, Suzin J, Swietoslawski J. Testosterone levels and bone mineral density in young healthy men and in young infertile patients. Neuroendocrinology Letters, 2000;21: 25-30.

87. Kacker R, Conners W, Zade J, Morgentaler A. Bone mineral density and response to treatment in men younger than 50 years with testosterone deficiency and sexual dysfunction or infertility. J Urol. 2014;191: 1072-1076.

88. Manisalı M, Özaksoy D, Yilmaz E, et al. Bone mineral density reference values in the normal female and male population of Izmir, Turkey. European radiology, 2003;13: 157-162.

89. Gürlek A, Bayraktar M, Ariyürek M. Inappropriate reference range for peak bone mineral density in dual-energy X-ray absorptiometry: implications for the interpretation of T-scores. Osteoporosis International, 2000;11: 809-813.

90. Kocaoğlu S, Ceceli E, Karaoğlan B, Yorgancıoğlu ZR. Toplumumuzdaki Erkeklerde Osteoporoz. Osteoporoz Dünyasından. 2002;8: 178-181

91. Valimaki MJ, Karkkainen M, Lamberg-Allardt C, et al. Exercise, smoking, and calcium intake during adolescence and early adulthood as determinants of peak bone mass. BMJ, 1994; 309: 230-235.

92. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. Osteoporosis International. 1998; 8: 468-490.

93. Kroger H, Laitinen K. Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in normal men. EDJI, 1992; 22: 454-460.