

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**MALATYA'DA İLKÖĞRETİM ÖĞRENCİSİ 8-15 YAŞ  
ERKEK ÇOCUKLARDA BUKKAL SMEAR YÖNTEMİYLE  
KLİNEFELTER SIKLIĞI İNCELEMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Cuma DÜNDAR**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Cengiz YAKINCI**

**MALATYA – 2010**

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

MALATYA'DA İLKÖĞRETİM ÖĞRENCİSİ 8-15 YAŞ  
ERKEK ÇOCUKLARDA BUKKAL SMEAR YÖNTEMİYLE  
KLİNEFELTER SIKLIĞI İNCELEMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Cuma DÜNDAR

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Cengiz YAKINCI

Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel araştırma Projeleri Yönetim birimi tarafından 2007/67 proje numarası ile desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

Tablolar dizini.....	II
Şekiller dizini.....	III
Kısaltmalar dizini.....	IV
Giriş ve amaç.....	1
Genel bilgiler.....	3
Tarama testleri.....	3
Klinefelter sendromu.....	9
• Tanım.....	9
• Sıklığı.....	10
• Etiyopatogenez.....	12
• Fiziksel özellikleri.....	18
• Komplikasyonları.....	24
• Laboratuvar ve radyolojik bulguları.....	27
• Tanı.....	31
• Klinefelter varyantları.....	37
• Tedavi.....	38
• Genetik danışma.....	43
Gereç ve yöntem.....	45
Bulgular.....	47
Tartışma.....	57
Sonuç ve öneriler.....	69
Özet.....	71
Summary.....	73
Kaynaklar .....	75
Ek tablo.....	86

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Klinefelter sendromu laboratuvar tanı yöntemleri.....	36
<b>Tablo 2:</b> Hastaların yaş ve puberte dağılımı.....	47
<b>Tablo 3:</b> Hastaların ereksiyon ve ejakülasyon öykü durumu.....	52
<b>Tablo 4:</b> Hastaların vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi durumu.....	52
<b>Tablo 5:</b> Hastaların boy, baş çevresi, üst/alt segment oranı ve kulaç-boy farkı durumu.....	53
<b>Tablo 6:</b> Hastalarda klinodaktili dağılımı.....	54
<b>Tablo 7:</b> Hastalarda jinekomasti dağılımı.....	54
<b>Tablo 8:</b> : Hastaların gerilmiş penis boyu ve testis hacmi durumu.....	55
<b>Tablo 9:</b> Hastaların FSH, LH ve total testosteron durumu.....	56
<b>Tablo 10 (ek tablo):</b> Tüm bulguların bir arada değerlendirilmesi.....	86

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:Hastalara ait Barr cismi görüntüleri.....	9
Şekil 2: Klinefelter sendromu oluşumunda kromozomal ayrılmanın şematize edilmiş görünümü.....	15
Şekil 3: Hastalara ait klinodaktili görüntüleri.....	18
Şekil 4: Şematize edilmiş bir diş görünümü .....	25
Şekil 5: Taurodontism görüntüleri .....	25
Şekil 6: Yanak sürüntü örneğinde Barr cismi .....	33
Şekil 7: FISH yöntemiyle yapılan XXY karyotipi .....	34
Şekil 8: QF-PCR yöntemiyle XXY kromozom yapısı .....	34
Şekil 9: Karyotip analiz yöntemi .....	35
Şekil 10: Venöz kanda 47,XXY karyotip örnekleme görülmektedir .....	36
Şekil 11: Klinefelter sendromlu hasta.....	48
Şekil 12: Klinefelter sendromlu hasta .....	48
Şekil 13: Klinefelter sendromlu hasta .....	49
Şekil 14: Klinefelter sendromlu hasta.....	49
Şekil 15: Klinefelter sendromlu hasta.....	50
Şekil 16: Klinefelter sendromlu hasta.....	50
Şekil 17: Klinefelter sendromlu hasta.....	51

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AFP</b>	:Alfa fetö protein
<b>DEHA</b>	: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
<b>HCG</b>	: Human koryonik gonadotropin
<b>GKD</b>	: Gelişimsel kalça displazisi
<b>FISH</b>	: Fluorescent in situ hybridisation
<b>FSH</b>	: Folikül stimulan hormon
<b>İVF</b>	: İn vitro fertilizasyon
<b>ICSI</b>	: Intracytoplasmic sperm injection
<b>KAH</b>	: Konjenital adrenal hiperplazi
<b>KS</b>	: Klinefelter sendromu
<b>LH</b>	: Lüteinizan hormon
<b>MVP</b>	: Mitral valv prolapsusu
<b>P</b>	: Persentil
<b>PAPP-A</b>	: Pregnancy-associated plasma protein A
<b>PGD</b>	: Preimplantation genetic diagnosis.
<b>TESE</b>	: Testiküler sperm ekstraksiyonu
<b>QF-PCR</b>	: Quantitative fluorescence polymerase chain reaction

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Klinefelter sendromu ilk olarak 1942 yılında bir endokrinolog olan Dr. Herry Klinefelter tarafından küçük ve sert testisler, hipogonadizm, jinekomasti ve normalin üzerinde artmış FSH değerleriyle karakterize bir endokrin bozukluk olarak tanımlandı (1). Sendromun 47,XXY ile sonuçlanan fazladan bir cinsiyet kromozomu sonucu olduğu 1959 yılında tespit edildi (2).

Klinefelter sendromu; erkekler arasında en sık görülen sayısal kromozom bozukluğudur. Canlı doğumlardaki sıklığı 1/500–1/1000'dir (3). Genel popülasyondaki vakaların yaklaşık % 75'i tanı almamış kişilerden oluşur (4).

Klinefelter'li % 80 hastada serum testosteron düzeyi normalden düşüktür (5). Serum testosteron düzeyi düşük olduğu zaman yaşam boyu yerine koyma tedavi endikasyonu vardır. Androjen eksikliğine bağlı komplikasyonlardan korunmak için tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır (6). Erken tanı ve tedavi, oluşabilecek ciddi neticeleri önler ve yaşam kalitesini önemli derecede düzeltebilir. Erken dönemde hormon yerine koyma tedavisi maskülinizasyon, güç, libido, kemik mineral dansitesi ve vücutta kıllanma artışıyla sonuçlanır (6).

Spermatogenezis az sayıda hastada çok düşük oranda mevcuttur ve kendiliğinde baba olma çok nadirdir (7-8). Çoğu 47,XXY karyotipli erkek çocuk sahibi olabilmesi için yapay döllenme ya da yardımcı üreme tekniklerini kullanmalıdır (9). Yenidoğan döneminde bu hastaların testislerinde germ hücreleri hızla ilerleyici bir şekilde tükenir. İnfertilite nedeniyle kliniklere

başvurmadan önce, erken dönemde hastaların teşhis edilerek semen örneklerinin dondurularak muhafaza edilmesi genç Klinefelterli çocukları gelecekte fertil kılabilir (10). Klinefelter sendromlu erkeklerin % 97'den fazlası infertildir ve bu nedenle Klinefelter sendromu tanısı almış çocuklarda semen dondurulması düşünülmelidir (3).

Bu hastalarda görülen psikiyatrik, davranış ve/veya öğrenme problemlerinin sıklığı, genel popülasyona oranla 4-6 kat daha fazladır ve bu tip problemlerin artmış görülme riski nedeniyle özellikle tanı almamış hastaların tedavi edilememeleri önemli bir problemdir (11). Tedavi edilebilen pek çok gelişimsel, davranışsal ve emosyonel problemin görülmesi nedeniyle, bu hastalara erken tanı konulması hayati öneme sahiptir (12).

Klinefelter sendromu erkeklerde giderek artan bir sıklıkta görülmekte (13), erken tanı konulup tedavi edilmediği takdirde infertilite, fiziksel anomalilere bağlı kişilik ve davranış bozuklukları, otoimmün hastalıklar, meme kanseri, osteoporoz, vasküler problemler gibi birçok sorunu beraberinde getirebilmektedir. Kliniklerde bu hastaların gözden kaçması nedeniyle tanı konma oranının düşük olması; basit, ucuz, etkili ve hızlı sonuç veren bir yöntem olan Barr cismi analizi ile erkek popülasyonunun 11-12 yaşından önce taranması önemli hale gelmektedir.

Klinefelter sendromu ile ilgili olarak ülkemizde yapılmış bir prevalans çalışması olmadığından ülkemizdeki görülme sıklığı bilinmemektedir. Bu düşüncelerle Barr cismi analiziyle Malatya'daki Klinefelter prevalansını tespit etmeyi ve bu hastaların tedavileri konusunda ailelere yardımcı olmayı, günümüzde çok sık kullanılmayan bu yöntemin basit, ucuz, hızlı sonuç veren etkili bir yöntem olduğunu hatırlatmayı ve gelecekte tarama amacıyla rutin bir şekilde kullanılabileceğine ilişkin tartışma zemini oluşturmayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### TARAMA TESTLERİ

#### Tanım:

Tarama testi, asemptomatik kişideki hastalığı tespit etmek için muayene, laboratuvar ve radyolojik inceleme işlemlerinin uygulanmasıdır. Tarama testi sağlıkla ilgili bir sorun olabileceği konusunda uyarır, fakat tek başına hastalığın olduğunu söyleyemez (14, 15).

Toplum taramaları hastaları veya şüpheli hastaları prelinik dönemde saptayarak, sorunlarını ortadan kaldırmayı ve/veya hastaların erken tedavilerini sağlayarak sakatlıkları-sekelleri önleme ve prognozu olumlu hale getirmek amacıyla yapılan birincil ve ikincil korumaya yönelik tüm çalışmalardır. Tarama yapılacak hastalık veya durum; önemli bir halk sağlığı sorunu olmalı, tedavisi bilinmeli ve yapılabilir, doğal gelişimi iyi bilinen, latent dönemi olan bir hastalık olmalıdır. Tarama kesin tanı yöntemi değildir, taramadan sonra kesin tanı konmasını sağlayacak incelemeler yapılabilir, taramanın maliyeti ve etkinliği görece değerli (önlenebilecek sorunun neden olacağı kayıplara göre) olmalı, tarama programı sürekli ve geniş kitlelerin taranmasına olanak vermelidir (14-17).

Tarama testinin; duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, maliyeti uygun, yöntemi kolay uygulanabilir, yöntem toplum tarafından kabul edilebilir olmalıdır. Tüm toplumda veya risk altındaki toplumda hastalığın morbidite hızları, mortalite hızları yüksek olmalıdır. Hastalık önemli ölçüde iş gücü kaybına yol açmalı,

linik seyir ilerledikçe kalıcı yan etkileri fazla olmalı ve dolayısıyla bireysel ve toplumsal düzeyde önemli ekonomik kayıplar meydana getirmelidir. Kısaca hastalık önemli bir halk sağlığı sorunu olmalıdır (14, 18, 20).

Çocukluk çağında taramalar prenatal, okul öncesi ve okul çağında, klinik ve laboratuvar olarak yapılmaktadır. Bazı hastalıkların bir kez taranması o hastalığın sadece o anda olmadığını gösterebilir, ilerde olmayacağını göstermez. Taramaların çoğu sağlam çocuk izlemleri sırasında yapılabilir. Bu nedenle çocukluk çağı boyunca periyodik muayene gerekmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi sağlıklı çocuk izlemlerinin; doğumdan sonra 2-4. haftalarda, 2, 4, 6, 9, 12, 15, 18, 24. aylarda ve 3, 4, 5, 6, 8, 10. yaşlarda ve daha sonra yılda bir kez yapılmasını önermektedir (19,21).

#### **a- Gebelikte tarama testleri:**

Çocukluk çağı taramaları intrauterin hayatta başlamaktadır. Gebelerin hipertansiyon-preeklampsi, anemi, diyabet, Rh uyuşmazlığı, hepatit B enfeksiyonu, intrauterin enfeksiyon, üriner enfeksiyon yönünden taramaları yapılmaktadır. Ayrıca Down sendromu, nöral tüp defektleri yanında riskli vakalarda hemoglobinopati, musküler distrofi, kistik fibrozis gibi, çok sayıda hastalık prenatal tanı yöntemiyle taranabilmekte ve genetik danışma verilmektedir (14, 22).

#### **İkili tarama testi:**

İkili tarama testi, ya da 11-14 gebelik haftası testi olarak da bilinen ilk trimester tarama testidir. Down sendromu ve trizomi 18 kromozomal anomaliye sahip bebekleri gebeliğin çok erken dönemlerinde saptamaya yöneliktir. Fetal ense kalınlığı, serbest beta HCG ve PAPP-A (*pregnancy associated plasma protein-A*) ölçümü esasına dayanmaktadır (23).

#### **Üçlü tarama testi:**

1984 yılında anne serumunda düşük AFP düzeyleri ile fetal Down sendromu arasındaki ilişkinin gösterilmesi, gebelerde Down sendromu tanısına yönelik tarama protokollerinin oluşturulmasına neden olmuştur. Bu testle anne

serumunda *alfa-fetöprotein* (AFP), beta-hCG ve estriol (E3) seviyeleri ölçülmekte ve olguların % 60'ına tanı konulabilmektedir (24).

#### **b- Yenidoğan tarama testleri:**

Yenidoğan döneminde hastalıkların çoğu laboratuvar ve biyokimyasal analiz yöntemleriyle taranmaktadır. Fenilketonüri, hipotiroidi, galaktozemi, doğumsal adrenal hiperplazi, kistik fibrozis bu hastalıklardan bazılarıdır. Ayrıca yenidoğan döneminde, gelişimsel kalça displazisi, doğumsal kalp hastalıkları, hipospadias, inmemiş testis, yarı damak, hidrosefali gibi hastalıklar da fizik muayene ile taranabilir (14, 18).

#### **Doğumsal hipotiroidi taraması:**

Önlenebilir zekâ geriliğinin en sık nedenlerinden birisidir. Konjenital hipotiroidi insidansı yenidoğanda 1/3500 - 1/4000 arasında değişmektedir. Ülkemizde geniş kapsamlı olarak 187.728 yenidoğanın taranması sonucu kalıcı konjenital hipotiroidi insidansı 1/3344 olarak belirlenmiştir (25). Tüm yenidoğan bebekler doğumu izleyen 3-5. günlerde hipotiroidi açısından taranmalıdır. Taramada temel amaç tüm vakaların erken yakalanmasıdır Tarama testi doğumsal hipotiroidili bebeklerin erken tespit edilmesinde çok başarılıdır ve uygun zamanda tedaviye başlamayı sağlayarak zekâ geriliği gelişimini engellemektedir (26). Ülkemizde 1980'lerden başlayarak yerel programlarla yürütülmekte iken, 2006 sonunda ulusal tarama programı başlatılmış, bugüne kadar 1,5 milyondan fazla bebek taranmıştır.

#### **Fenilketonüri taraması:**

Ülkemizde görülme sıklığı 1/4.500'dir. Prenatal tanı mümkündür. Fenilketonürisi olan çocuk erken tedavi edilmediğinde mental fonksiyonlarda önemli gerilik izlenir. Fenilketonüri; sık görülmesi, erken yakalandığında tedavi edilebilmesi ve kısa sürede yüzlerce çocuğa uygulanabilecek ekonomik tarama testi bulunduğundan zamanımızda taranması önerilen hastalıkların başında yer almaktadır (14, 22). Ülkemizde ilk olarak Hacettepe Üniversitesi tarafından yenidoğanlarda fenilketonüri insidansını belirlemeye yönelik 1983 yılında

başlatılan araştırma projesi,1990'da sadece il merkezlerinin tarandığı programa dönüştürmüş ve 1994'de Ulusal Tarama Programına dönüştürülmüştür.

#### **Galaktozemi taraması:**

Ülkemizde sıklığı 1/23.775'dir. Tanı konulamadığı durumlarda zekâ geriliği, karaciğer ve beyin hasarı gelişir. Prenatal testler ve mutasyon analiziyle prenatal tanı mümkün olduğu için galaktozemili çocukların ailelerine genetik danışma verilmelidir (27).

#### **Konjenital adrenal hiperplazi taraması:**

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) kolesterolden kortizol biyosentezi için gerekli olan beş enzimden herhangi birinin eksikliği sonucu ortaya çıkan kalıtsal bir hastalıktır. 21-hidroksilaz enzim eksikliği KAH vakaların % 90'nını oluşturur. Yenidoğanlarda 3-5. günlerde kapiller kan örneğinde 17-OH progesteron düzeylerinin ölçümüyle tarama yapılabilir (28).

#### **Kistik fibrozis taraması:**

Ölümcül olması ve günümüzde tedavi ve takip imkânlarının oldukça artmış bir hastalık olması nedeniyle erken tanısı önemlidir. Yenidoğan döneminde immünoreaktif tripsinojen düzeylerine bakılmakta, 95. persentil ve üzerinelere genetik mutasyon taraması yapılmaktadır. Mutasyon saptananlara ise ter testi ile tanı konmaktadır (29).

#### **Gelişimsel kalça displazisi (GKD) taraması:**

Kalça ultrasonografisi, etkinliği fazla, non-invaziv, radyasyon içermeyen bir yöntem olduğu için bu amaçla kullanımı gittikçe yaygınlaşmıştır. Yenidoğanlar ilk 3 ayda USG ile değerlendirilmektedir. Ülkemizde GKD insidansının % 0,86-17 olduğu bildirilmiştir. Erken tanı ve tedavi, kalça eklemine normal gelişimini ve normal kalça hareketlerini sağlar. Bu nedenle her yenidoğanın GKD açısından değerlendirmesi şarttır (30).

### **İnmemiş testis taraması:**

Fizik muayene ile taranabilir. Prematürelde % 30, zamanında doğanlarda % 3,2 oranında görülür. Bir yaşına kadar izlenmeli ve testisler halen skrotuma inmezse cerrahi uygulanmalıdır (14).

### **Doğumsal kalp hastalıkları taraması:**

Doğumsal kalp hastalıkları canlı doğumda 8/1000 oranında görülür. Fetal ekokardiyografi ile kalbin odacıkları, kapakları ve büyük damarlar görüntülenebilir. Doğumsal kalp hastalıkları yaklaşık yarısı doğumdan hemen sonra muayene sırasında saptanabilir. Doğumsal kalp hastalıklarının taranması; erken tanı, erken dönemde defektin kapatılması, enfektif endokardit için koruyucu tedavinin erken başlanmasını sağlar (31).

### **İşitme taraması:**

Nüfusumuza her yıl en az 1300 işitme kayıplı yenidoğan katılmaktadır. Yenidoğanlarda işitme taraması ileri ve çok ileri derecede işitme kaybı olan bebeklerin mümkün olan en kısa zamanda, en ucuz şekilde ve kesin olarak tanı almasını sağlar (32). Sağlık Bakanlığı ve Hacettepe Üniversitesi Odyoloji bölümünün işbirliği ile 2000 yılında Ankara Zübeyde Hanım Doğumevinde pilot çalışma olarak başlatılan program başarılı olmuş ve 2003 yılında Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Doğum Hastanesinde de uygulamaya geçilmiştir. Bugün birçok devlet ve üniversite hastanesinde bu program rutin bir şekilde uygulanmaktadır.

### **Görme ile ilgili kırmızı yansıma testi taraması:**

Doğumdan itibaren tüm bebeklerde ilk 6 ayda kırmızı yansıma testi bakılır. Kırmızı yansıma testi sonucu, pupillalar kırmızı yerine siyah ya da beyaz görülürse, retinoblastom, katarakt vb. açısından ayrıntılı değerlendirmek gerekir (14).

### **Biyotinidaz eksikliği taraması:**

Yenidoğan taramalarında görülme sıklığı ülkemizde 1/11.970'dir. Yenidoğan taramasıyla erken tanı ve tedavinin, hastalığın ölümlerle sonuçlanabilen bulgularını önlediği bildirilmektedir (33).

### **c- Yenidoğan dışı çocukluk taramaları:**

#### **Gelişimsel tarama:**

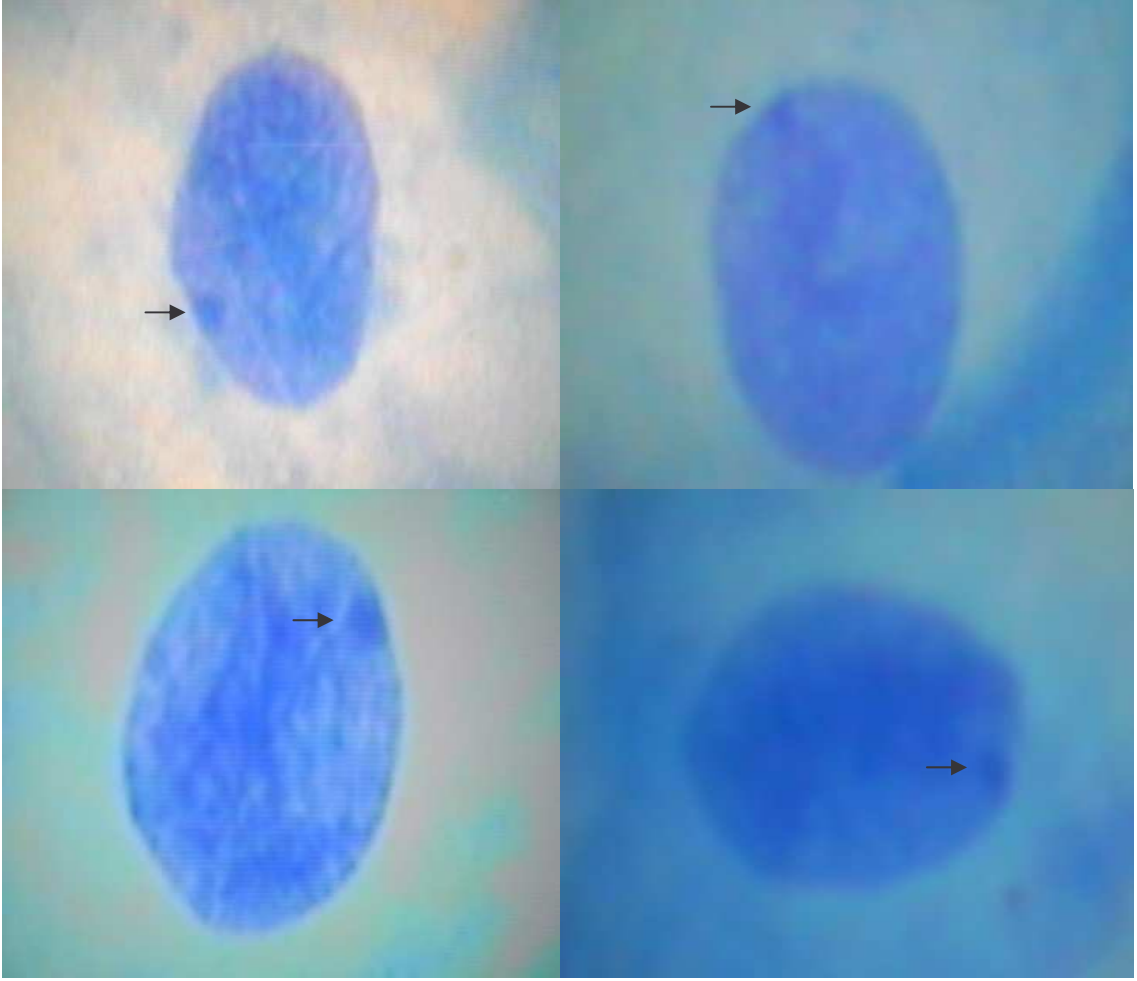
Gelişimdeki gecikmelerin mümkün olduğunca erken saptanabilmesi için periyodik taramalar yapılması önerilmektedir. Sağlam çocuk izleminde yapılması gereken bazı taramalar; çocuk 6 aylık olduğunda tam kan sayımı ve 9 aylık olduğunda tam idrar tetkiki yaptırılmalıdır. Kurşun zehirlenmesi açısından risk altında bulunan tüm çocuklara 9 aylık olduğunda kan kurşun düzeyine bakılmalıdır. Risk grubunda iki yaşını doldurmuş her çocuğun kan kolesterol düzeyi tetkik edilmeli, üç yaşını doldurduğunda kan basıncı ölçülmeli ve 5 yaşını doldurmuş her çocuğa dışkıda parazit bakılmalıdır (34).

#### **Klinefelter sendromu taraması:**

Yapılan bir çalışmada 1,5 ay boyunca herhangi bir nedenle ayaktan hastaneye başvuran 1097 erkek hastanın yanak mukoza sürüntüsü alınarak Barr cismi analizi yapılmış ve 2 hastada Barr cismi pozitif olarak saptanmıştır (% 0,2). Yapılan karyotip analiziyle Klinefelter tanısı doğrulanmıştır (35).

Başka bir çalışmada ise 2176 yenidoğan erkek bebek fenotipik cinsiyet ve nükleer cinsiyetleri karşılaştırmalı olarak incelenmiş ve kromozom analiziyle de teyit edilmiş olan 7 bebeğe Klinefelter sendromu teşhisi konulmuştur (36).

Klinefelter sendromu 11-12 yaşından önce Barr cismi analizi yöntemiyle taranabilmektedir.



Şekil 1:Hastalara ait Barr cismi görüntüleri

## **KLİNEFELTER SENDROMU:**

### **Tanım ve tarihçe:**

Klinefelter sendromu; normal 46,XY karyotipli bir erkekte ilave bir ya da daha fazla sayıda X kromozomu bulunduran bir gurup kromozomal bozukluğu ifade eder (37). Klinefelter varyantları; X kromozomu sayısının ikiden fazla olmasıdır (37). Hastaların % 80'ini klasik tip Klinefelter sendromu denilen 47,XXY karyotipi oluşturur. % 20'sini ise yüksek derecede kromozom anöploidileri ve 46,XY/47,XXY mozaikleri veya yapısal anormal X kromozomları oluştur (9).

İlk olarak 1942 yılında bir endokrinolog olan Dr. Herry Klinefelter tarafından küçük ve sert testisler, hipogonadizm, jinekomasti ve normalin üzerinde artmış FSH değerleriyle karakterize bir endokrin bozukluk olarak

tanımlandı (1). Plunket ve Barr 1956 yılında Klinefelterli erkek hastaların yanak mukozaya epitel hücrelerin bazılarının çekirdek yüzeyinde nokta şeklinde bir koyulaşma olduğunu fark ettiler (38). Daha sonra Barr cismi olarak adlandırılan bu yapının 47,XXY ile sonuçlanan fazladan bir cinsiyet kromozomu olduğu 1959 yılında tespit edildi (2).

Klinefelter sendromunda fazladan bir cinsiyet kromozomunun varlığı, kromozom çiftinin ya birinci ya da ikinci gametogenezis bölünmesi sırasındaki başarısız ayrılmamaya veya zigot gelişiminin mitoz safhalarındaki ayrılmamaya bağlı olarak oluşmaktadır (39).

Başlangıçta endokrinolojik belirtiler bağlamında tarif edilen Klinefelter sendromu, daha sonra zihinsel engelli ve/veya adli suçlular ile ilgili araştırmacılar tarafından; 47,XXY karyotipli kişiler ile birden çok ilave cinsiyet kromozomu taşıyan kişilerin, mental gerilik, suç işleme ve psikiyatrik bozukluklar için bazı riskler taşıdıklarını gösterdiler (11,40).

İlave X kromozomuyla ilişkili tedavi edilebilen pek çok gelişimsel, davranışsal ve emosyonel problemlerin Klinefelter sendromlu hastalarda görülmesi nedeniyle, bu hastalara erken tanı konulması hayati öneme sahiptir (12). Bu hastalar en sık olarak infertilite nedeniyle ürologlara başvururlar. Azospermi veya oligospermi, düşük testosteron düzeyine bağlı gelişen erektil disfonksiyon ve yetersiz libido ile karakterizedirler. Bir kısmı da jinekomasti, pubertal ve genital gelişme geriliği nedeniyle başvurur (3).

### **Sıklığı:**

Klinefelter sendromu; erkekler arasında en sık görülen sayısal kromozom bozukluğudur ve canlı doğumlarda görülme sıklığı 1/500- 1/1000'dir (3). Danimarka'da 1970-2000 yılları arasında doğum sonrası karyotip analizi yapan 7 laboratuvar sonuçları ile doğum öncesi karyotip analizi yapan 5 laboratuvarın sonuçları DCCR (*Danish Cytogenetic Central Register*) tarafından yayınlanmıştır. Çalışma; anne yaşı, kullanılan metod (amniyosentez veya koryonik villus örnekleme) ve gebelik sonuçlarını (indüklenmiş abortus, spontan abortus veya canlı doğum) kapsamaktadır. Çalışma 1961 den beri bu ülkede yapılan tüm sitogenetik incelemeleri veya yaklaşık 200 bin incelemeyi (prenatal



160 bin, postnatal 40 bin) kapsamaktadır. Amniyosentez 1970'den sonra ve CVS (koriyonik villus örnekleme) ise 1983'ten sonra yapılmaya başlanmıştır. Prenatal 76,526 erkek fetüs karyotipinden 163 tanesi (100 binde 213) Klinefelter sendromuyla uyumlu bulunmuş. Postnatal 2.480.858 canlı erkek doğumdan 696'sı Klinefelter tanısı almış.(100 binde 40). Puberte öncesi tanı alma oranı %10'dan daha az bulunmuş ve ilerlemiş anne yaşının Klinefelter sendromu prevalansında önemli bir etken olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada Danimarka'da KS görülme sıklığı 1/667 olarak tespit edilmiştir (41).

Ekim 1984 ile Ekim 1999 tarihleri arasında Münster Üniversitesi Tıbbi üreme enstitüsüne (IRM) başlıca infertilite veya hipogonadizm nedeniyle başvuran 10134 erkek hasta (150 hasta Klinefelter tanısı almış) incelenmiş. Temel klinik belirtileri, genel fiziksel ve genital muayeneleri Klinefelter sendromu olduğundan şüphelenilen 311 hastaya önce Barr cismi analizi, daha sonra periferik kanda karyotip analizi uygulanmıştır. Karyotip analizi 47,XYX ve 45,X/46,XY olarak çalışılan iki hasta değerlendirmeye alınmamış. Hastalardan 224'ünün kromozom analizi 46,XY olarak çalışılmış. Geriye kalan 85 hastanın 80'inin kromozom analizi 47,XXY, 3 hastanın 47,XXY/46,XY mozaik, bir hastanın 48,XXXXY ve geriye kalan diğer hastanın kromozom analizi ise 48,XXXXY/47,XXY mozaik olarak bulunmuştur. 283 vakanın karyotip analizi sonuçları Barr cismi analizi sonuçlarıyla tutarlı bulunmuş (% 92). Karyotip analizi 46,XY olan 224 hastanın 11'inde Barr cismi yalancı pozitif saptanmış ve Barr cismi analizinin spesifitesi % 95 olarak bulunmuştur. Karyotip analizi Klinefelter ile uyumlu olan 85 hastanın 15'inde Barr cismi analizi yalancı negatif olarak bulunmuş ve sensitivitesi % 82 olarak tespit edilmiştir (42).

Kısır erkek nüfusundaki sıklığı ise yapılan bir çalışmada %3,1 olarak bulunmuştur. Yapılan başka bir geriye dönük çalışmada ise, 25 yılda infertilite nedeniyle androloji kliniğine başvuran 15.600 hastanın 278'ine (% 1,8) Klinefelter sendromu tanısı konulmuş (43). Başka bir çalışmada bir infertilite kliniğinde azospermik hastalarda yapılan karyotip analizinde Klinefelter sendromu görülme sıklığı % 7,4 olarak tespit edilmiştir. Japonyada tespit edilen bu oran batı ülkelerinde tespit edilmiş % 10 oranından daha düşüktür. Japonyada azospermik erkekler arasında yapılmış başka bir çalışmada ise %7,8 oranında bulunmuştur (44).

Erkeklerde 48,XXYY ve 48,XXXY görölme sıklığı 1/50.000'dir. Bu durum bir ebeveynden kaynaklanan hem 1. mayoz, hem de 2. mayozdaki ayrılamama hatasına bağılı gelişmektedir (45).

48,XXYY'de hem X kromozomu hem de Y kromozomu fazlalığı babadan kaynaklanmaktadır. Bu tabloya ebeveyn yaş durumunun etkisi bilinmiyor (46). 49,XXXXY görölme sıklığı 1/85.000-1/100.000'dir ve Klinefelter sendromunun en şiddetli bulgular veren formudur (47).

Yenidoğan döneminde tanı almış çoğu erkek hasta, 15-18 yaşından sonra tüylenmede gecikme, jinekomasti, hipogonadizm veya evlilik sonrası infertilite belirtileri gösterir. Genel popülasyondaki vakaların yaklaşık % 75'i tanı almamış kişilerden oluşur (4). Yapılan bir çalışmada Klinefelter 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 (4).

Yapılan başka bir çalışma da ise puberte öncesi Klinefelter sendromu tanısı alan hastaların % 10'dan daha az olduğu ve bu hastaların büyük çoğunluğunun hayatları boyunca tanı almadığı tespit edilmiştir (41).

### **Etiyopatogenez:**

Klinefelter sendromundaki sayısal kromozom anomalileri, ya germ hücre gelişiminin mayoz bölünmesi sırasında ya da erken embriyonik mitoz bölünme sırasında gelişmektedir. Otozomal trizomilerde baba kaynaklı kromozomal ayrılamama, tüm vakaların % 10'unu oluşturmasına rağmen cinsiyet kromozom anomalilerine daha fazla neden olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda çoğu 47,XXY vakalarında esas nedeninin babadan kaynaklandığı bulunmuştur (48). Teoride anne ya da babaya ait kromozomal hataların doğal bir süreç sonucu geliştiği düşünülmektedir. Anne kaynaklı XXY, mayoz 1 veya mayoz 2, ya da zigot gelişiminin erken mitoz aşamasında olmaktadır. Mayoz 1 deki hatalar en çok anne kaynaklı olduğu görölmektedir, baba kaynaklı XXY de hata sadece mayoz 1 de oluşmakta, mayoz 2 de ya da erken yarıklanma sırasında oluşan hatalar XXY yerine, XXX ya da XYY oluşturmaktadır (48). Erkeklerde mayozdaki bir anomali hem X hem de Y kromozomu bulduran sperm

oluşumuna yol açar ve bunun normal bir 23,X ile birleşmesi 47,XXY karyotipi oluşturur. Diğer türlü ise anneden gelen 24,XX ile babadan gelen normal 23,Y ile birleşerek 47,XXY oluşturur (39).

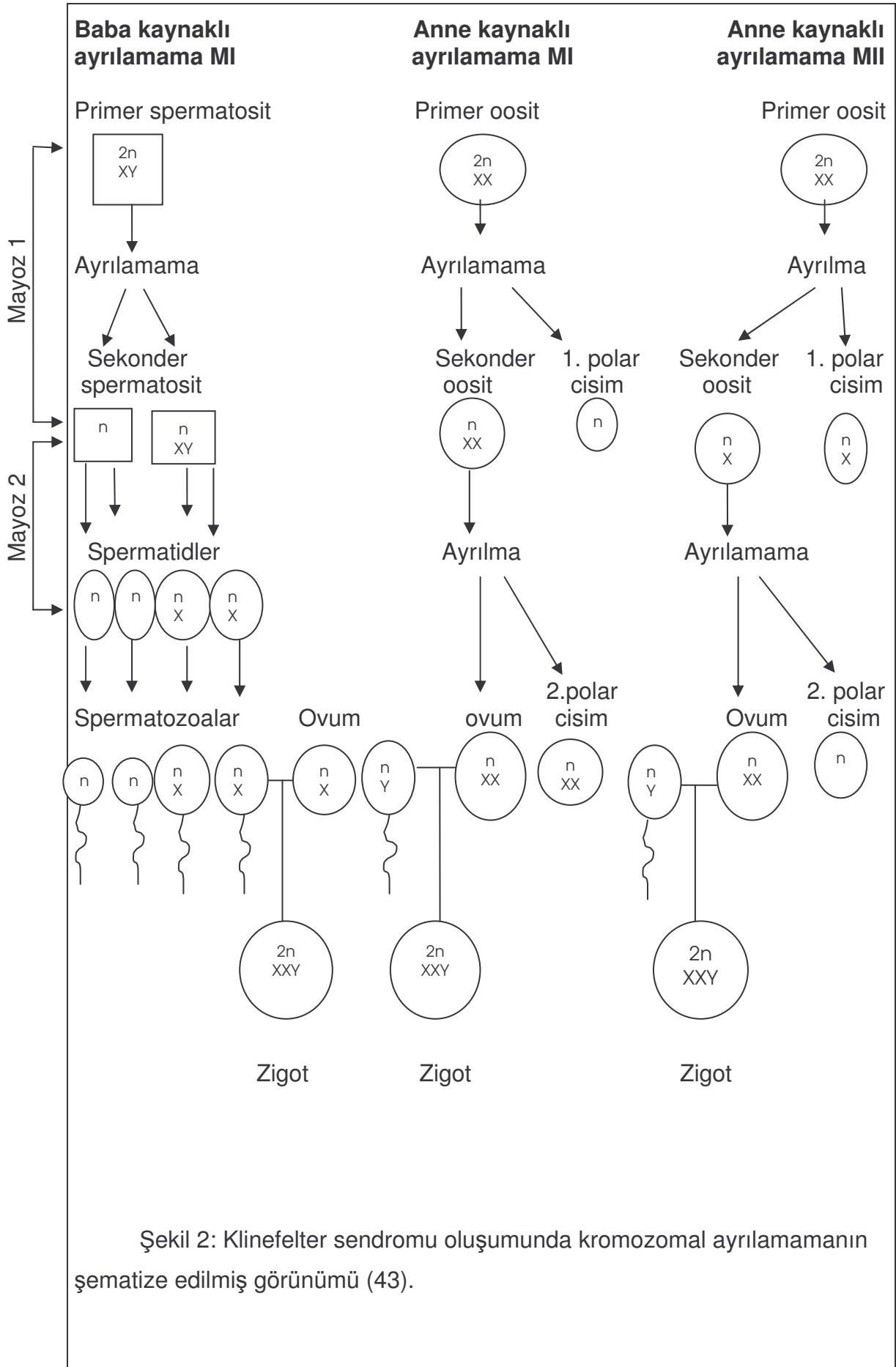
Hastalarda yapılan DNA çalışmalarında; baba kaynaklı birinci mayozdaki ayrılamamaya bağlı oluşan vakalar % 53, anne kaynaklı birinci mayozdaki ayrılamamaya bağlı oluşan vakalar % 34, anne kaynaklı ikinci mayozdaki ayrılamamaya bağlı gelişen vakalar % 9 oranında bulunmuştur. Zigot sonrası mitoz hatalarına bağlı gelişen vakalar ise sadece % 3 oranında bulunmuştur. Yine bu çalışmada baba yaşının 47,XXY bir gebelik ürünü oluşmasında bariz bir etkisinin olmadığı, fakat ileri anne yaşının 47,XXY gebelik ürünü oluşmasında önemli bir etkisinin olduğu ortaya konmuştur (49). Başka bir çalışmada 40 yaşındaki bir annenin Klinefelter sendromlu çocuğa sahip olma oranınının 24 yaşındaki bir anneye göre 4 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (41). Diğer bir çalışmada yine anne kaynaklı 47,XXY vakalarındaki anne yaşı (31,9), baba kaynaklı vakalardaki anne yaşından (27,1) önemli derecede yüksek bulunmuştur. İlginç olarak ileri anne yaşı ile birinci mayoz bölünmedeki hatalar arasında önemli bir ilişki olduğu görülmüştür. Birinci mayoz bölünmedeki hatalar için ortalama anne yaşı 32,5, ikinci mayoz bölünme hatalarında ortalama anne yaşı 27,5 olarak bulunmuştur. Anne kaynaklı ve baba kaynaklı 47,XXY vakaların fenotipik özellikleri bakımından anlamlı fark yoktur (49).

Klinefelter sendromunun 3 major varyantı olan; 48,XXYY, 48,XXXYY ve 49,XXXXYY'den hiç birinde herhangi bir ebeveynin yaşının etkisi saptanmamıştır (50). Anne-baba yaşıyla, farklı bu sitogenetik durumlar arasındaki ilişki karmaşıktır. Eskenazi ve meslektaşları (43) yaşın ilerlemesiyle beraber anöploidili sperm üretiminin arttığı ve trizomili çocuk sahibi babalarda bu riskin daha çok arttığını bulmuşlardır. Diğer birçok çalışma da ise anoplöidili bir gebelik ürünü ile ileri anne ya da baba yaşı arasında bir ilişki saptanmamıştır (43). Bu sonuçlar, genetik tekrarlama ihtimali için bir kanıt olmadığını göstermektedir (50).

Joan K Morris ve arkadaşları; spontan düşük, perinatal ölümler ve prenatal tanılar ile ilişkili yenidoğanlarda daha önce yapılmış 16 farklı sitogenetik çalışmayı metaanaliz etmişler. Her 3 cinsiyet kromozom bozukluğun

(XXY, XXX, XYY) görülme sıklığı daha önce (1960-1970 yılları) ortalama olarak 1000 canlı erkek doğumda 1,09 olarak tespit edilmiş. Ancak yakın zamanda yapılmış prevalans çalışmalarında XXX ve XYY cinsiyet kromozom bozuklukların görülme sıklığında artış olmadığı ancak XXY kromozom bozukluğu görülme sıklığında artış olduğu görülmüştür. (1000 canlı erkek doğumda 1,72). Bu durum ilerlemiş anne yaşına bağlı anne kaynaklı mayozdaki ayrılmaya bağlı olmuş olsaydı 47,XXX vakalarında da artış olması gerekirdi (47,XXX vakalarının % 95'i anne kaynaklıdır). Maternal ayrılamamaya bağlı gelişen vakalarda anne kaynaklı XX, baba kaynaklı X ya da Y kromozomuyla birleşir ve 47,XXX ya da 47,XXY oluşur. Yapılan bu çalışmada 47,XXY kromozom bozukluğunda görülen prevalans artışı, babadan kaynaklanan spermatogenezin mayozun birinci safhasındaki ayrılamamaya bağlı geliştiğini düşündürmektedir (13).

Baba kaynaklı mayozun birinci safhasındaki hatalarda görülen artış, belki de çevresel nedenlerle Klinefelter sendromu çocuğu olan kişilerde yapılan sperm sayımlarında bir düşüklük olduğunu ortaya koymuştur (13). Anöploidili sperm görülme sıklığıyla ilişkili FISH teknolojisi kullanılarak yapılmış bir çalışmada normal erkeklerde spermlerin %1'inde hiperploidi olduğu ve bu durumun cinsiyet kromozomlarında daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Ayrıca düşük sperm sayısı olan kişilerde hiperploidi görülme sıklığı incelendiğinde özellikle cinsiyet kromozomlarında daha fazla olmak üzere hiperploidi görülme sıklığında artış olduğu görülmüştür (13). Martin ve arkadaşları (13), hafif, orta ve ağır oligospermili kişilerde hiperploidi görülme sıklığını incelemişler ve sperm sayısındaki düşme ile beraber hiperploidi görülme sıklığında artış olduğunu tespit etmişlerdir.



Şekil 2: Klinefelter sendromu oluşumunda kromozomal ayrılamanın şematize edilmiş görünümü (43).

Klinefelter sendromunun 1942 yılında tanımlanması ve 1959 yılında karyotip analizinin bulunmuş olmasına rağmen altta yatan moleküler mekanizmalar hala bilinmemektedir (2). Hayvan germ hücrelerinde fazladan bir X kromozomu varlığı yaşam süresini kısaltmaktadır. Çeşitli hayvan türlerinde ve insanlarda XXY'li bireylerin fetal testislerinde normal yapıda primordial germ hücreleri bulunmasına rağmen, bu hücreler erken dönemde dejenere olmakta ve çocukluk döneminde dejenerasyon hızı artmaktadır (51-52). XXY'li bireylerin testislerinde defekt olup olmadığı belli olmayan germ hücrelerinin ya da yeteneksiz Sertoli hücrelerinin normal germ hücre gelişimini nasıl desteklediği bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada invitro değil de invivo olarak prenatal germ hücre çoğalmasının bozulduğu gösterilmiştir. Bu durum XXY testislerinde Sertoli hücreleriyle germ hücreleri arasında bir iletişim kopukluğu olduğunu düşündürmektedir (53).

Klinefelter sendromlu hastalar homojen bir grup olmadığından yapılan karyotipleme, testis hücrelerinin kromozomal durumu veya spermatogenezin varlığı ya da yokluğu hakkında bir fikir veremez (54). Lenfosit karyotiplemesinde XXY karyotipinin testiküler mozaikizm bulguları göstermesi, spermatogenez için yüksek prognostik değer taşır (55). 46,XY/47,XXY mozaiklerinde oligoazospermi rapor edilmiştir ve yapılan mayoz çalışmaları az sayıdaki seminifer tubüllerde normal spermatogenezis ile birlikte primer spermatosit ya da spermatid evresinde mayoz duraklaması gibi değişik anomaliler gösterilmiştir (56-58). Mozaik hastalarda sadece 46,XY mozaik germ hücreleri mayozu tamamlayabilmektedir. Bununla birlikte 1969'dan beri 47,XXY germ hücrelerinin mayozu tamamlayabildikleri ve spermatozoa üretebildikleri düşünülmüştür (57, 59-60). Sperm karyotipi, son zamanlarda yapılan in-situ DNA hibridizasyon çalışmalarıyla hızlı spermatozoa teşhisi ve spesifik kromozom bozukluklarının tespiti olanakları bu hipotezi haklı kılmaktadır (60). Periferik mozaik 46,XY/47,XXY hastalarındaki bütün bu çalışmalar ve düşük spermatozoa oranlarının neden olduğu sayısal cinsiyet kromozomu anomalileri (yaklaşık %3); az sayıda 47,XXY germ hücrelerinin tam olarak mayozu tamamlayabildiğini göstermektedir (60). Foresta ve meslektaşları (61) bu çalışmalarını doğrulayacak şekilde mozaik germ hücrelerinin mitoz ve mayozu tamamlayabildiklerini gösterdi.

X kromozomu; testis fonksiyonu, beyin gelişimi ve büyümeyi de kapsıyan pek çok vücut sistemleri ile ilgili genleri bulundurur. Günümüzde kabul edilen görüşe göre beyin ve testislerin normal kritik fonksiyonları için X kromozomunun 1100'den fazla gen taşıdığı tespit edilmiştir. İlave X kromozomunun inaktivasyonu, X kromozomu inaktivasyon merkezi (XIC) tarafından XIST promotor bölgesi aktiveştirilerek gerçekleştirilir. X kromozomu üzerindeki pek çok genin testislerde, overlerde ve beyinde kendini yüksek derecede ifade etmesi nedeniyle bu organların X kromozomu polizomileri tarafından etkilenmesi sürpriz değildir. Klinefelter sendromlu şahıslarda infertilite veya bilişsel bozukluğun bir boyutunu ortaya koyabilecek moleküler veya klinik testlere sahip olmamız nedeniyle, X kromozomunun inaktivasyonuna yol açan mekanizmalar klinik uygulamalarda önem kazanmıştır (3).

Yakın zamanda Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünde Klinefelter sendromunun fenotipik varyasyonlarıyla ilgili olarak yapılan bir toplantıda; özellikle androjenlerin ve X'e bağlı androjen reseptörlerinin fonksiyonlarıyla ilgili yeni çalışmalar yapılmasının zorunlu olduğu belirtilmiştir. Androjen reseptörü tekrarlayan CAG (CAGn) polimorfizmini taşır, bunun uzunluğu androjen faaliyetleriyle ters ilişkilidir ve bu durum fenotipik varyasyonlara katkıda bulunmuş olabilir. Klinefelter sendromundaki bu durum, en az iki androjen reseptör alellinin varlığı X inaktivasyonuna yol açarak karmaşık hale gelir. Böylece bunlardan biri her hücrede inaktive hale gelir. Kadınlarda uzun CAGn alellerinin polikistik over sendromuyla ve daha uzun CAGn gen ekspresyonunun da androjen reseptör genlerinin kırılmış inaktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (43).

Bir çalışmada yeni tanı almış ve tedavi edilmemiş 77 47,XXY Klinefelter sendromlu hastada; CAGn alelleriyle morfolojik ve klinik özellikler arasındaki ilişki araştırılmış. Daha kısa CAGn alellerinin ayrıcalıklı olarak aktif olmadığı, CAGn uzunluğu jinekomasti varlığı ve boy uzunluğuyla pozitif ilişkili bulunmuştur. Kısa CAGn alelleri taşıyanlarda daha yüksek oranda sabit fenotipik ilişki tespit edilmiş. Böylece Klinefelter sendromlu hastalarda androjen etkilerinin CAGn polimorfizmi vasıtasıyla ortaya çıktığı görülmektedir (62).

## **Fiziksel Özellikleri:**

Hastaların klinik tablosu başvuru yaşına ve tıbbi özene göre değişir. Puberte öncesi sadece fiziksel anomaliler farkedilebilir; normalden biraz daha düşük testiküler hacim veya uzun bacaklı olma gibi. Cinsiyet gelişimi puberte öncesi normal olabilir, normal puberte başlangıç değişiklikleri ve normal hipofiz-gonad fonksiyonları olabilir. Fiziksel görünüş bakımından puberte öncesi hipogonadal bir çocuğun normal bir çocuktan bariz bir farkı olamaz (5)

### **a- Büyüme ve boy:**

47,XXY bebekler doğumda ortalama normal boy ve ağırlıkta olurlar. Boy uzaması yaş artışıyla beraber normalin üzerinde artış gösterirken, baş çevresi genellikle 15-25 p arasında kalır. Boy artışı 2 yaşından önce 30 p, 8 yaşında 60 p ve 18 yaşında 75 p'e ulaşır. Boydaki bu artış en çok 5-8 yaşları arasında olur ve ortalama nihai boyları  $179,2 \pm 6,2$  cm'dir (63). Yaşları 5-8 arasında olanlarda dramatik boy uzamasına eğilim olmasına rağmen, baş çevresi boyla orantısız olarak küçük kalmaktadır. Bu orantısızlığın birçoğu bacak uzunluğundaki artış hızının baş çevresinden fazla olmasına bağlıdır ve ortalama baş çevresi o yaş için olması gereken ortalama aralıkta olur (64). Önikoid vücut yapısı artmış kol bacak ve uzunluğunda dolayı oluşur ve bu durumda boy 7 cm veya daha fazla uzun olur (64). Aynı zamanda daralmış omuzlara (ortalama 2 cm azalır) ve genişlemiş kalçalara (ortalama 1 cm artar) sahiptirler (65). Yaşları 1-23 ay arasında değişen 22 Klinefelter sendromlu bebekle ilgili yapılmış bir çalışmada; hastaların ortalama ağırlık, boy ve baş çevresi SDS ölçümleri normal referans aralığında tespit edilmiştir (66). 47,XXY karyotipli erkek çocukların % 75'inde görülen santral obezite ile beraber artmış deri kalınlığı, 6 yaş öncesindeki kontrollerde belirir (67). Klinefelter'li yenidoğan erkeklerin çoğu normal görünümde olmasına rağmen her hangi bir klinik tabloya uymayan küçük anomalilerin sıklığı artmıştır (5. parmakta klinodaktili gibi) (65). Daha önce 8 tane Klinefelter sendromlu hastayla ilgili yapılmış bir çalışmada; hastaların 4'ünde 5. parmakta klinodaktili tespit edilmiştir (66).

Çoğu 47,XXY'li önemli oranda daha uzun boylu olmayı başarır ve 5 yaşından sonraki boyları genellikle ortalamanın üzerindedir. Ayrıca ağırlığı da benzer şekilde boyu takip eder, fakat yaşla beraber ağırlığın artışı daha az göze



çarpar. Boy 75 p'e yaklaşırken, ağırlık ve baş çevresi 50 p'de kalmaktadır (68). Boy uzunlukları 5-95 p arasında değişir, boy açısından bu hastalar belki de ebeveyne ait arka planı yansıtırlar. Boy artışı aşırı bacak uzunluğuna bağlıdır ve puberte öncesi ortaya çıkar. Belki de bu durum testosteron yetersizliğine bağlı olmayıp direkt kromozom bozukluğuyla ilişkilidir (64-65). Yapılan bir çalışmada Klinefelter sendromlu çocuklardaki uzun boy; azalmış testosteron düzeylerine bağlı epifiziyal kapanmada gecikmenin yanısıra, muhtemelen X ve Y kromozomları üzerindeki yükseklik belirteci olan SHOX geninin 3 tane kopyasının varlığına bağlı olduğu belirtilmiştir (66).



Şekil 10: Fotoğraflarda hastalara ait klinodaktili görünmektedir.

Bu hastalarda görülen diğer anomaliler; ligamentlerin laksitesine bağlı kifoz ve skolyoz, kaburga anomalileri, son lumbal omurganın sakralizasyonu, pektus karinatus veya pektus ekskavatus, pes planus, bilek ve dirsek arasında azalmış genişliktir (50). Çoklu X kromozomlularında X kromozomu sayısındaki her artış dış görünüşte ilerleyici bir şekilde normalden sapmaya yol açar. Androjen yetersizliğinin bir neticesi olarak azalmış kas gücü ve osteoporoz vardır (50).

#### **b- İkincil cinsiyet özellikleri:**

İkincil cinsiyet özellikleri; testosteron konsantrasyonunun geç ergen ve erken yetişkin dönemindeki azalma eğilimi ile birlikte, çoğu 47,XXY'li erkek çocuk puberteye girişte normal olur (68). Paulsen ve arkadaşları (69) bazı Klinefelter sendromlu hastaların testosteron konsantrasyonunun normal erişkin erkeklerinkine karşılaştırılabilir olduğunu tespit etmişler. Normal testosteron konsantrasyonu olmadan ikincil cinsiyet özellikleri tam olarak gelişemez, önükoid yapı ve jinekomasti olur. Testosteron düzeyi normal erkek bebeklerde 1. ayda

yükselmeye başlar, 2-4. ayda pik yapar ve 6. ayda prepubertal düzeylere iner. Bu çalışmada ve benzer başka bir çalışmada Klinefelter sendromlu bebeklerde zayıf bir neonatal testosteron artışı görülmüştür (66).

Klinefelter sendromu bulguları değişkenlik göstermekle beraber; jinekomasti, seminifer tübüllerde hiyalinizasyonla beraber küçük ve sert testisler, hipergonadotropik hipogonadizm ve azospermi ile karakterizedir (44). Puberte döneminde hastaların hemen hemen yarısında değişik derecelerde bilateral ağrısız jinekomasti görülür. Jinekomasti varlığı, önkoid vücut yapısı ve seyrek vücut kıllanması değişkendir. Jinekomasti görülme sıklığı; % 56-88 gibi geniş bir aralıkta değişebilir. Bu farklı görülme aralığı, erkek göğsünü tespit ederken kullanılan palpasyon tekniğine bağlı olabilir (70). Bir çalışmada 178 Klinefelter hastasının 68'inde (% 38) jinekomasti tespit edilmiştir (67).

47,XXY'li erkeklerde azalmış yüz, pubik ve aksiler kıllanma ve jinekomasti varlığı XY/XXY mozaiklerinden daha sık görülür (70). Tipik önkoid vücut yapısına rağmen kulaç uzunluğu nadiren hastanın boyunu geçer (71). Azalmış olarak ölçülen biakromial çap düşük plazma testosteron konsantrasyonu nedeniyle (72). Yapılan bir çalışmada testiküler fonksiyonlar incelenmiş ve yaşamın ilk 6 ayında Leydig hücre fonksiyonlarının bozulduğu, testosteron düzeyinin azaldığı ve erken testiküler yetmezliğin geliştiği tespit edilmiştir (66). İlk 6 ayda veya genç Klinefelterli çocuklarda ortalama penis boyu, testis hacmi ve testiküler fonksiyonların azaldığı görülmüştür. Bozulmuş Leydig hücre fonksiyonları, azalmış testosteron düzeyleri ve testiküler yetmezlik erken ergen dönemi ve erişkin dönemi tüm Klinefelter sendromlu erkeklerde görülebilmektedir (66).

Klinefelter sendromlu hastalar yüz ve vücut kıllanması bakımından önemli bir yelpazeye sahiptir, fakat çoğu hastada kıllanma azalmıştır veya hemen hemen yoktur (73). Bu hastalar değişik fenotipik özellikler gösterirler ve yüz görünümünde bariz bir bozukluk olmadığından, genellikle diğer normal karyotipli erkek çocuklardan ayırt edilemezler. Küçük testis hacmi bu hastalarda nispeten tutarlı bir fizik muayene bulgusudur (70). 25 yaşından sonra yaklaşık % 70 hasta azalmış libido ve güçsüzlükten yakınır ve normal sakal büyümesi sadece % 20 hastada vardır (6).

### **c- Genital muayene:**

Klinefelter sendromu; ergenlik ve puberte sonrası dönemde küçük sert testisler ve androjen eksikliğine bağlı değişik belirtilerle karakterizedir. Yapılan bir çalışmada mozaik ve mozaik olmayan 160 Klinefelter sendromlu hastanın testis hacimi ultrasonla ortalama 5,5 ml olarak ölçülmüş, 186 hastanın 118'inde (% 63) hipogonadizm yanısıra testoseron düzeyi 12 nmol/l'den daha düşük bulunmuştur (71).

47,XXY hastaların değişmez özellikleri; seminifer tübüllerinde fibrozisle birlikte küçük ve sert testisler ve artmış FSH salınımıdır. Testisler başlangıçta hacim ve yapı olarak sağlamdır, fakat büyümeyle beraber normal yapı kaybolur. Testiküler hacim 5 ml'ye ulaşır, bazı vakalarda ise 10 ml'ye kadar genişler ve daha sonra involusyona uğrar. Önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi puberte sonrası hastalar, normalin altında testiküler hacime ve en fazla 2,5 cm testis uzunluğuna sahiptirler (50).

Bir çalışmada infertilite kliniğine başvuran 12 yaşın üzerinde ve tümü infertil azospermik Klinefelter sendromlu hastaların yardımcı üreme tekniği seçeneklerinin sunulması bakımından klinik özellikleri incelenmiştir. Hastaların 8'i mozaik ve 140'ı 47,XXY karyotipine sahipmiş. % 95 hastada küçük testisler ve % 12,4 hastada ise jinekomasti varmış. Hastaların yarısı hipergonadotropik hipogonadizm özellikleri gösterirken diğerlerinde normogonadizm özellikleri tespit edilmiş. Spermatozoa mozaik hastaların sadece birinde gözlemlenmiştir (44).

47,XXY'li erkek çocukların penis boyu genellikle doğumda normaldir. Normalde zamanında doğmuş bir yenidoğanın ortalama gerilmiş penis uzunluğu 3,5 cm'dir (2,8-4,2). Bazı çocuklar az gelişmiş penis bulguları gösterebilir. Küçük penis; aylık 25 mg testosteron verilmek suretiyle 3-4 doz yapıldığında normal boyutuna gelir (50). Klinefelterli 22 bebekle ilgili yapılmış bir çalışmada ortalama penis boyu ve testis hacim SDS'leri önemli derecede düşük bulunmuştur (73).

#### **d- Motor gelişimleri:**

Robinson ve arkadaşları; Klinefelter sendromlu hastaların güçsüz, beceriksiz ve hantal olduklarını, ince ve kaba motor hareketlerinde gerilikle beraber eşgüdüksüzlük olduğunu, nörolojik olgunlaşmanın geciktiğini gösterdiler. Bu kişiler genellikle takım oyunlarından kaçınırlar (50). Klinefelterli 22 bebekle ilgili yapılmış bir çalışmada 6/17 bebekte yüksek damak, 15/16 bebekte 5. parmakta klinodaktili ve 12/17 bebekte klinik olarak hipotoni tespit edilmiştir (66). Bebeklik ve erken çocukluk döneminde Klinefelter sendromlu hastalarda görülen hipotoni; muhtemelen azalmış kas tonusu, psikomotor gecikme, azalmış motor aktivite ve atipik hareket şekilleriyle ilişkilidir. Örneğin normal erkek çocukları 12 aylık olduğunda yürümeye başlarken Klinefelter sendromlu çocuklar 18 ay civarında yürürler (66).

Yapılan bir çalışmada ergen 14 Klinefelter sendromlu erkek çocuk bir fizyoterapistte muayene edilmiş, hastaların tanılarında önceden haberi olmayan fizyoterapistin yaptığı muayeneler sonucunda; zayıf kas tonusu sıklığında artış, eşgüdümlü olmayan hareketler, dismetri veya tremorla birlikte azalmış üst kol ve bacak eşgüdümü, hız ve becerilerde gerilik olduğu bulunmuştur (50).

#### **e- Dil gelişimi ve zekâ:**

Yapılan çok sayıda çalışmada; Klinefelter sendromlu çocukların, okul yıllarında dil bozukluklarına bağlı akademik güçlükler ve sosyal yönden çekingenlik yaşadıkları ortaya konulmuştur (74-75). Bu hastalar sözel ifade, kavrama, muhakeme ve kısa süreli işitsel hafıza bakımından diğer çocuklardan farklıdır. Oysa görsel ve dikkat becerileri az etkilenmiştir (76). Dil gelişimi ya da bilişsel becerilerdeki farklılıklar erken çocukluk döneminde kolayca anlaşılabilir. Çoğu 47,XXY'li erkek, sözcükleri hafif gecikmeli ifade etmekle birlikte, dil becerilerinde yavaş ilerleme gösterir (77). Yapılan detaylı çalışmalarda; bu çocukların, sözlü ve yazılı dil becerilerinin, anlama ve kavramadan daha fazla etkilendiği gösterilmiştir (75). Dil bozuklukları; karmaşık dil bilgisi problemleri, sözlü ifade biçimi, yapısal kelime bozuklukları, yetersiz sözcük üretme ile ilgili becerileri kapsar. Ayrıca işitsel işlev oranı ve işitsel hafızada bozukluk olması sonucu, hız, yeterlilik ve işlenen bilgi ile beraber bilgi kapsamında gerilik olur (75).

Konuşma ve dil bozukluklarındaki değişkenlik, kendini daha düşük sözel ve performans IQ'su olarak göstermekle beraber, sözel yelpaze değeri, performans yelpaze değerinden daha düşüktür. Akademik güçlükler ve öğrenme bozukluklarıyla karşılaşma olasılığı yaşla birlikte artar (74-75). 47,XXY'li bireylerin zekâsı kabaca akranlarına göre biraz düşüktür. Yapılan çalışmalarda bu bireyler için ortalamanın altı ile ortalamanın üstü arasında geniş bir IQ aralığının varlığı rapor edilmiştir (73, 74, 76, 77). Her fazladan X kromozomu IQ'yu 15–16 puan düşürerek fiziksel ve mental etkilere yol açar, özellikle anlatım olmak üzere en çok dil etkilenir (45). Sözel ve performans IQ'ları arasındaki farklılıkların çoğu, sözel yetenekler ve/veya azalmış işitsel hafıza ve bilgi işleme ile ilişkilidir (75). 1970'ler de yapılan bir çalışmada yenidoğan döneminde tanı almış 11 mozaik olmayan Klinefelter sendromlu hasta yetişkinlik boyunca takip edilmiş ve bu çocukların kardeşlerine göre normalden daha düşük bir IQ'ya sahip oldukları ve çocukluk boyunca yetersiz öğrenme becerilerini gösterdikleri tespit edilmiştir (78).

#### **f- Kişilik ve davranışları:**

47,XXY'li erkeklerin kişilikleri değişkendir. Yapılan bir çalışmada bu hastaların dostça, iyi huylu, yardımsever ve diğer bireylerle iyi ilişkileri olan kişiler olduğu belirtilmiştir. Oysa başka araştırmacılar 47,XXY'li erkeklerin; ürkek, olgunlaşmamış, sakin ve çekingenlikle beraber akranlarıyla ilişki kurmakta zorlanan ve grup aktivitelerinden kaçınma eğilimi olan kişiler olarak tarif etmişlerdir. Çoğu hasta, diğer çocuklar tarafından taciz edildiğinde kolay ağlayan ve güç oyunlardan hoşlanmayan, sessiz, hassas, iddasız, kişilerdir (50). Bender ve arkadaşları (50); bu hastalarda anksiyete, depresyon ve madde kullanımından ibaret psikiyatrik bozuklukların sıklığının arttığını ortaya koymuşlardır. Çoğu erkekte; kızlarla daha az ilgilenme ve onlara kendini ifade etme, toplumsal organizasyonlara daha az katılma, kızlarla daha az flört etme ve cinsel tecrübeye daha az sahip olma eğilimi vardır. Gecikmiş heteroseksüel ilgi uyandırma özelliklerine rağmen, homoseksüel tercihlere yönelişte herhangi bir önemli artış görülmemiştir (50).

### **g- Eğitim:**

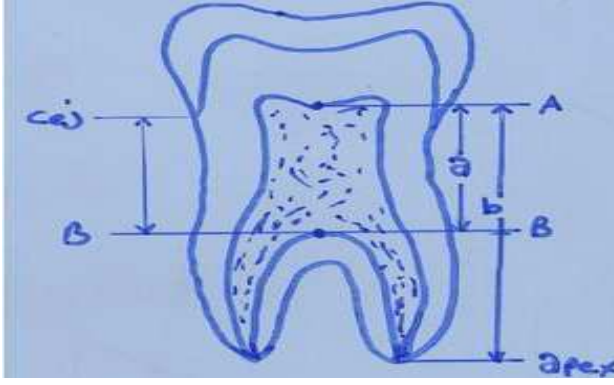
Yapılan çalışmalarda 47,XXY'li erkeklerin okul başarılarının zayıf olduğu gösterilmiştir. Özellikle erken dönemde iyileştirici önlemler alınamazsa okul öncesi süreçte oluşan dildeki ifade bozuklukları, ciddi ve kronik okuma yazma problemlerine yol açabilir (74-75). Graham ve arkadaşları (75) bu hastalardaki heceleme ve okuma bozuklukların, sözel dil ve işitsel süreçle ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu bilişsel handikaplar; merkezi yetersizliğe bağlı oluşan dil bilimine ait bilgiye erişme, alma ve uygulamadaki bozukluklardır. Çoğu 47,XXY'li erkek hasta; okuma ve aritmetik bozulma açısından daha fazla artmış risk taşırlar ve başarısız olma, düşük derece alma veya özel eğitime gereksinim duyma ihtimalleri daha fazladır (74, 76). Bu hastaların, dış görünüş bakımından entellektüel yeteneklerinde genel olarak azalma yoktur. Fakat değişik öğrenme tekniklerinde, çoğunlukla dil ve idareci görevlerde defektler (kavrama bilgisi, problem çözme, görev değişikliği, yasaklayıcı kurallar, hızlı yanıt verme ve planlama) yönünden sitogenetik olarak normal, ancak okuma ve yazması olmayan çocuklara benzerler (79).

### **Klinefelter Sendromu Komplikasyonları:**

Klinefelter sendromlu erkekler diabetes mellitus gibi otoimmün hastalıklar, bacak ülserleri, osteopeni ve osteoporoz, tümörler (meme ve germ hücre tümörleri) ile birlikte artmış morbidite göstermektedir (3).

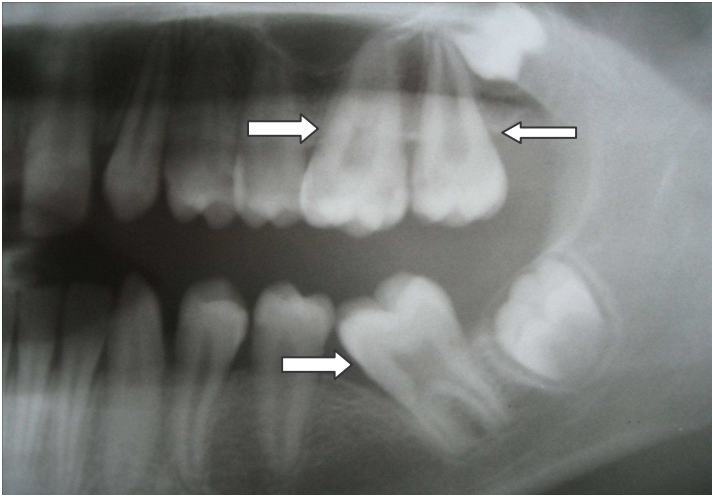
### **a- Taurodontism:**

Diş pulpasının ve diş gövdesinin genişlemesinden ibaret bir durumdur. Etkilenen dişte pulpa odasının apikale doğru uzaması sonucu oransal olarak kısalmış köklerle genişlemiş pulpa odası görülür. Genel toplumda görülme sıklığı % 0,5-3 arasında değişir. Dişler fonksiyonel olmasına rağmen prone pozisyonundadır ve erken çürürler. Bu bozukluk Klinefelter sendromlu hastaların %40'ından fazlasında görülmekte ve her X kromozomu fazlalığında görülme sıklığı daha çok artmaktadır. Ağız inspeksiyonundan ziyade diş radyografileriyle tanı konulur (80).



$a/b > 0,2$  ya da B ile mine sement bileşkesi (cej mine ile sement birleşim yeridir) 2,5 mm'den daha büyük ise taurodontizm tanısı konur.

Şekil 11: Şematize edilmiş bir diş görünümü (81).



Şekil 12: Üst birinci ve ikinci molar dişte, alt birinci molar dişte taurodontizm görülmektedir.

### b- Kanser:

Klinefelter sendromlu hastalarda meme kanseri ve testis dışı germ hücre tümörleri riski artmıştır (3). Bu bireyler normal erkeklere oranla daha çok artmış edinsel meme kanseri riski taşırlar, fakat normal kadınlarla karşılaştırıldığında meme kanseri riski daha düşüktür. Klinefelterli erkeklerde tespit edilmiş meme kanseri sıklığı % 3,7'dir. Meme kanserine yatkınlığı arttıran artmış östrojen düzeyleri veya belkide artmış ötrojen/androjen oranı ile birlikte jinekomasti, altta yatan ilişkili mekanizma olabilir (82). Hasle ve arkadaşları (83) ise Klinefelter sendromuyla meme kanseri arasında bir ilişki saptayamamışlardır. Mediastinal germ hücre tümörlerinin görülme sıklığı Klinefelterli hastalarında artmıştır, fakat aradaki ilişkinin nedeni bilinmemektedir. Klinefelter sendromlu 12 hastanın testiküler biyopsi araştırmasında, bu hastaların testislerinde karsinoma insitu ile ilgili hiçbir bulguya rastlanmamıştır. Fakat bu çalışma örneği, artmış küçük riskleri göstermeyecek kadar az sayıdaki hastayı kapsamaktadır (84). Klinefelter

sendromlu 40'tan fazla vakada, çoğu 30'lu yaşlardan önce ortaya çıkan orta hat germ hücre tümörleri (non seminömatöz mediastinal germ hücre tümörleri) yayınlanmıştır. Ayrıca bu hastalarda lösemi ve lenfoma sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir (43).

#### **c- Otoimmün hastalıklar:**

Sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar Klinefelterli hastalarda yaygındır. Bunlar; yüksek östrojen ve düşük testosteron düzeylerinden kaynaklanabilir. Testosteron; otoimmün hastalıklara karşı koruyucu, östrojen ise otoimmün hastalıklara yatkınlığı arttırabilir. Testosteron yerine koyma tedavisi Klinefelter sendromlu çocukların klinik ve immünolojik bulgularını düzeltir (85).

#### **d- Osteoporoz:**

Kemik yaşı erken çocukluk döneminde önemsiz bir gerilik gösterirken 7-8 yaşlarına doğru olması gereken ortalama değerlere ulaşır. Radius ve ulnada epifizyel kapanma normal kayotipli erkeklere göre 3-4 yıl gecikmeli olur. Azalmış kemik dansitesi, % 25 hastada görülür ve bu durum kemik yapımında azalma, kemik rezorbsiyonunda artma ile kendini gösterir. Kemik eksikliği ile testosteron konsantrasyonu arasında ters bir ilişki olduğu görülmektedir. Bu durum; Klinefelter sendromlu çocuklarda görülen osteoporozun hipogonadizme bağlı geliştiğini ve genetik nedenlerden kaynaklanmadığını düşündürmektedir (50).

#### **e- Kardiyovasküler hastalıklar:**

Genel toplumda MVP (mitral valv prolapsusu) görülme sıklığı yaklaşık % 6'dır. Yapılan bir çalışmayla 22 Klinefelter sendromlu 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 (86).

Campbel ve arkadaşları (87) Klinefelter sendromlu erkeklerin hipostatik ülser, derin ven trombozu ve pulmoner embolizm için daha fazla risk taşıdıklarını, altta yatan nedenlerin ve patogenezin Klinefelterli erkeklerle ilişkisi bilinmemesine rağmen, genetik faktörler ve değişen hormonal durumların etkili olmuş



olabileceğini belirtmişlerdir. Sendromun mozaik ve mozaik olmayan her iki formunda olan hastaların 1/3'ünde variköz venler, venöz staz ülserleri ve tromboembolik hastalık görülebilir. Hipogonadal erkeklerde artmış tromboembolik risk androjen eksikliğine bağlı gelişen hipofibrinolizis ile açıklanmaktadır ve testosteron yerine koyma tedavisi profibrinolitik etkiler yapar (43).

#### **f- Diğer endokrin bozukluklar:**

Klinefelter sendromlu bireylerde, genel nüfusa oranla diabetes mellitusun görülme sıklığının arttığı belirtilmiştir (50). Ayrıca bu hastalarda ergenlik döneminde diyabet, solunumsal, kardiyovasküler ve gastrointestinal bozukluklar nedeniyle göreceli ölüm riski artmıştır. Aynı zamanda obezite ve azalmış glikoz toleransı görülür. Diyabetten dolayı ölüm riski önemli derecede artmıştır (43). Ayrıca Klinefelterli çocuklar otoimmün nedenlerle hipotiroidi için risk taşırlar. Otoimmün nedenler kesin sebep olmasa da bu ilişkinin mekanizması bilinmiyor (50).

#### **Laboratuvar ve radyolojik bulgular**

##### **a- Hormonlar:**

Klinefelter sendromlu erkekler primer testiküler yetmezlik nedeniyle genellikle infertildir. Tipik olarak düşük testosteron düzeyi, yüksek FSH ve LH düzeyleri, sıklıkla yükselmiş östradiol düzeyi ve hayat boyu devam eden testosteron üretiminde ilerleyici azalma ile kendini gösterir (3). Yapılan bir çalışmada bebeklik gonadotropin düzeyleri normal bulunmuştur. Bu durum belki de bebeklik dönemi başlangıç sağlam Sertoli hücre fonksiyonlarının bir yansımasıdır (66).

Plazma LH düzeyleri normalde yaşamın üçüncü ayına kadar yükselir ve daha sonra 12. ay civarında prepubertal normal değerlere iner (66). Oniki yaşına kadar FSH ve LH düzeyleri ile çocukluk döneminde hipofiz-gonad fonksiyonları normaldir. Fakat gonadotropinler genellikle 14 yaşından önce yükselmeye başlar ve 13-14 yaşlarında çoğu hasta önemli derecede artmış FSH ve LH ile normalin altında testosteron düzeyine sahiptir (50).

Serum testosteron konsantrasyonu prepubertal dönemde normal olmasına karşın onaltılı yaşlardan sonra hastaların % 80'inde normalden düşüktür (73).

Androjen eksikliğinin kesin mekanizması bilinmemektedir. Leydig hücre fonksiyon bozukluğu değişkendir ve ortalama östradiol konsantrasyonu normal erkeklerden yüksektir. SHBG (*sex hormone binding globulin*) serum konsantrasyonu yüksektir ve biyolojik olarak aktif serbest testosteronda daha fazla azalmaya yol açar. FSH ve LH çoğu hastada yüksektir, seminifer tubüllerin hacmi, sürekli bir hasar sonucu normal bireylerinkinden daha az yer kaplamakta ve FSH yüksekliği en iyi ayırt edici özelliği gösterir (43). Serum LH konsantrasyonunun çok yüksek olması nedeniyle androjen sensitivite indeksi yüksektir (43)

Bebeklik döneminde ve genç Klinefelter sendromlu çocuklarda inhibin B ve anti-müllerian hormon düzeylerinin normal bulunması erken Sertoli hücre fonksiyonlarının normal olduğunu düşündürmektedir. Serum gonadotropin ve inhibin B düzeyleri orta-puberte döneminde normal değildir. Ölçülen bu gibi parametreler erken testiküler yetmezlik için bir belirteç sayılamazlar (66). Klinefelter sendromlu çocuklarda puberte öncesi dönemde inhibin B düzeyleri genellikle normal sınırlardayken geç puberte döneminde önemli derecede azalır Çünkü neredeyse tüm germ hücreleri ve Sertoli hücrelerinin çoğu yok olur (43). Puberte öncesi plazma gonadotropin düzeyleri ve gonadotropin salgılayıcı hormona yanıt normal çocuklardan farklı değildir. Fakat puberte plazma gonadotropin düzeyleri ve gonadotropin salgılayıcı hormona yanıt normalden daha yüksektir (5).

#### **b- Testiküler histoloji:**

Son zamanlarda mozaik olmayan 47,XXY karyotipli hastalara testis biyopsisi yaygın olarak önerilmeye başlanmıştır. Testis biyopsisi sekretuar azospermili hastalarda sperm kurtarma olasılığını sağlayan en iyi yoldur. Tahmin edilen testiküler hacim değerleri, bazal testosteron düzeyleri ve HCG'ye testosteron cevabı bir kısım araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (43). Puberte başlangıcından sonra hastalarda küçük ve sert testislerle birlikte azospermi gelişir. Yapılacak testiküler biyopsi seminifer tubüllerdeki fibrozis ve

hiyalinizasyonu ortaya çıkarır. Seminifer tubül kaybı ile beraber Sertoli hücrelerinin negatif geri beslemeyi engelleyememesi FSH'da artışa yol açar (50). Klinefelter sendromlu çocuklardaki Leydig hücre fonksiyonları; inmemiş testisi normal karyotipli erkek çocuklardan daha fazla bozulmuştur ve plazma testosteron konsantrasyonu, testosteron/LH oranı azalmıştır (88)

Giagulli ve arkadaşları (88) Klinefelter sendromlu çocukları idiyopatik azospermili hastalarla karşılaştırarak bu hastaların Leydig hücre fonksiyonlarının şiddetle bozulduğunu göstermişlerdir. Bu durumun genetik defekte bağlı olarak ikincil damarlanmanın bozulmasına bağlı Sertoli hücre fonksiyonlarında daha ciddi bir bozulma ve/veya direkt olarak Leydig hücre fonksiyonlarının bozulmasına bağlı geliştiğini ortaya konulmuştur. Yaşları 10-14 arasında değişen 14 Klinefelter sendromlu hastanın testis biyosileri histomorfometrik ve immünohistokimyasal olarak incelenmiş ve erken ergenlik döneminde olan 10 kişide germ hücre varlığı bulunmuştur (9). Özellikle koyu spermatogonia sayısının önemli derecede azaldığı ve aktive olmuş hipofiz-gonad aksı ile beraber bu hücrelerin hızlı bir şekilde tükendiği tespit edilmiştir (9).

Klinefelter sendromlu hastalarda genetik spermatozoa tükenmesinin artmış sıklığını açıklamak için iki farklı hipotez öne sürülmüştür. Birincisi; 47,XXY spermatogoniaların hiperploid spermatozoa üretmek için mayozu uğramalarıdır. İkincisi ise XY germ hücre sayısının az olmasına bağlı spermatogenezdeki düzeltmelerde nadir ilerleme olmasıdır. Mevcut testiküler çevrenin bir sonucu olarak germ hücreleri mayotik hatalar açısından hassas kabul edilmektedir (43). Pratikte 47,XXY karyotipli bütün hastaların ejakülatları azospermi gösterir. Testis histolojisi genellikle seminifer tubüllerde hiyalin fibrozis, spermatogenez yokluğu ve Leydig hücrelerinde göreceli hiperplazi ile belirgindir. Bununla birlikte primer spermatosit veya spermatid evresinde mayoz durması ve normal spermatogenez odakları ile tubüllerin varlığı rapor edilmiştir (7-8).

Yapılan bir çalışmada Klinefelter sendromlu 189 hastanın ilk klinik başvurusunda, semen örneği verebilip veremeyecekleri sorulmuş ve 131 hasta

(% 69,3) ejakülat örneği verebileceklerini söylemişler. Spermatozoa bu hastaların sadece 11'inde (% 8,4) gözlemlenmiştir (89).

Bu hastalarda puberteyle beraber gelişen germ hücrelerindeki hızlı yıkım, bu hastalarda erken dönemde sperm elde edilmesi ve semen dondurulmasını gündeme getirmiştir. Damani ve arkadaşları spermatogenezin pubertenin diğer bulgularından daha önce başladığını ve sperm korunması için Tanner evre V'e kadar beklemenin gerekli olmadığını bildirmişlerdir. Bu konuda yapılmış çalışmalar bu hastalardaki ilerleyici sperm kaybı nedeniyle sperm bulunma ve dondurulma işlemi için erken davranılmasını önermektedir (10).

TESE (Testiküler sperm ekstraksiyonu) yapılmasına karar verilen hastalarda ekzojen testosteron spermatogenezisi yavaşlatacağından işlemden en az 4 ay önce testosteronun kesilmesi ve testosteron düzeyinin 15,6 nmol/lit'nin üstünde olması tercih edilmektedir (10).

### **c- Beyin MRG bulguları:**

Warwick ve arkadaşları (90) yaptıkları bir çalışmada 47,XXY karyotipe sahip 12 erkek, 47,XYY karyotipe sahip 10 erkek ile 47,XXX karyotipe sahip 10 kız hasta olmak üzere toplam 32 cinsiyet kromozom anöploidili genç hasta ile, sağlıklı 13 kız ve 26 erkeğin kraniyal MRG'lerini ve IQ değerlerini karşılaştırmışlar. XXX karyotipe sahip olan hastalar ile XXY karyotipe sahip hastaların beyin hacimleri kontrol grubuna göre önemli derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca XXY karyotipe sahip olan hastaların her iki lateral ventrikülünde genişleme olduğu görülmüştür. XYY grubuyla kontrol grubunun MRG görüntüleri arasında ise herhangi bir fark bulunamamıştır. IQ skorları bakımından ise her 3 grup cinsiyet kromozom anöploidisine sahip hastaların IQ skorları kontrol grubuna göre önemli derecede düşük bulunmuştur. Patwardhan ve arkadaşlarının (91). yaptığı bir çalışmada ise; on 47 XXY erkek hasta ile aynı yaşta normal kromozoma sahip 10 erkeğin kraniyal MRG'leri karşılaştırmış ve Klinefelter sendromlu hastaların kraniyal MRG'lerinde sol temporal lobun gri maddesinde önemli bir azalma olduğu görülmüştür. Bu hastaların 5'ine daha önce androjen replasman tedavisi verilmiş ve hormon tedavisi alan bu hastaların sol temporal lob gri maddesindeki azalmanın tedavi almamış olanlara göre daha düşük bir azalma olduğu tespit edilmiştir. 47,XXY erkek çocuklarda

görülen dil ve ifade bozuklukları bu hastalarda tespit edilmiş olan sol temporal lobun azalmış hacmiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür

### **Tanı:**

Puberte öncesi erkek çocuklarda fizik muayene bulguları ortaya çıkmadığından Klinefelter sendromlu hastalar nadiren teşhis edilir (12). Puberte belirtilerinin başlamasıyla birlikte bazı klinik bulguların bir arada olması tanıdan şüphelenmemize yol açabilir. Bunlardan en önemlisi düşük testis hacmi ve testislerin sert yapıda palpe edilmesidir. Bu hastaların testiküler hacmi 5-10 ml'ye kadar genişler ve daha sonra involusyona uğrar (92). Fakat bu tipik belirti tüm vakalarda bulunmayabilir. Testislerin hacmi palpasyonla, Prader orşidometrisi veya daha kesin olarak ultrasonografiyle değerlendirilebilir. Avrupalı sağlıklı erkeklerin ortalama testis hacmi 18 ml'dir (12-30 ml) (43).

Danimarka'da yapılan bir çalışmada; postnatal inceleme ile tanı konma oranı en fazla 100 binde 40 olarak bulunmuş ve bu oran Klinefelter sendromlu hastaların sadece 1/4'ünü oluşturmaktadır. Klinefelter hastalarının % 10'undan daha azı testosteron düzeyinin ikincil cinsiyet özellikleri ile beraber kas ve kemik gelişimi için önemli olduğu yaşamın 10-14 yılları arasında tanı almaktadır (41).

47,XXY karyotipli hastalara prenatal tanı konulamazsa, postnatal dönemde çok zor fark edilen klinik belirtiler gösterirler. Bebeklik döneminde nadir olarak hipospadias, küçük penis ya da inmemiş testis nedeniyle yapılan kromozom analizi sonucu tanı konulabilir. Okul çağı çocuklarında ise öğrenme güçlükleri, dilde gerilik veya davranış problemleri ile kendini gösterme ihtimali vardır. Bu durum sıklıkla frajil X sendromu ile beraber hekimi kromozom analizi yapmaya sevk eder ve neticede Klinefelter sendromu tanısı konulmuş olur. Daha büyük çocuk ve ergenlerde ise Klinefelter sendromu tanısı gecikmiş ya da tamamlanamamış puberte nedeniyle başvuran çocukların endokrinolojik yönden değerlendirilmeleri sonucu; önikoid vücut yapısı, jinekomasti ve testislerin küçük tespit edilmesi ile hekimi tanıya götürebilir. Erişkinler ise infertilite tetkikleri sırasında veya meme kanseri tanısı sırasında Klinefelter sendromu tanısı alırlar (50).

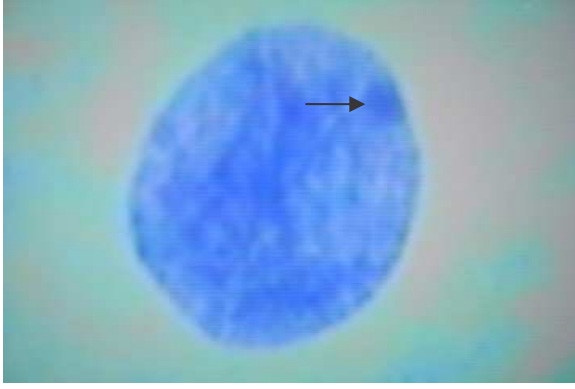
Okul çağı erkek çocuklarda konuşma ve dil defektleri, öğrenme problemleri, davranış bozuklukları, küçük testisler, jinekomasti, infertilite ve uzun kollar-bacaklar olması durumunda hekim kuvvetle Klinefelter tanısı düşünülmelidir. Klinefelter varyantlarının daha belirgin dismorfik özellikler göstermesi ve ciddi öğrenme problemleri olması nedeniyle tanıya daha kolay bir şekilde varılmaktadır (50).

Bazı vakalar infertilite nedeniyle kliniklere başvuran ve azospermik olan hastalar arasından tespit edilir. Geriye kalanlar çoğu tanı almamış hastalardır. Tanı konma oranının düşüklüğü hastalıktan fazla haberdar olmayan sağlık profesyonellerinin varlığı ile beraber bir kısım hastaların tıbbi tavsiyeye ihtiyaç duymayan bireyler olmasından kaynaklanabilir. Yapılan çalışmalarda birincil ve ikincil merkezlere başvuran % 60 Klinefelter sendromlu hastanın sahip olduğu bozukluklara rağmen tanı almadığı görülmüştür. Fakat deneyimli bir klinisyen bir kez şüphelendiğinde tanı yüksek oranda doğrulanmaktadır. Bir ileriye dönük çalışmada sendromdan şüphelenilen 309 vakadan % 28'i kromozom analiziyle doğrulanmıştır (42).

### **Tanıda Kullanılabilecek Bazı Yöntemler:**

#### **1-Barr cismi analizi:**

Barr cismi analizi hızlı bir inceleme testi olmakla birlikte altın standart test olan periferik kanda karyotip analiziyle desteklenmelidir. Basit boyama yöntemiyle beraber 1 saat içinde sonuç vermektedir (42). Yapılan bir çalışmada sensitivitesi % 82, spesifitesi % 95 olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise sensitivitesi % 97 olarak rapor edilmiştir (93). Bir yanak sürüntüsü çalışmasında karyotip analiziyle Klinefelter tanısı almış 64 hastanın 62 tanesinde Barr cismi pozitif bulunmuş. Bunlardan 59'unun karyotip analizi 47,XXY, 4'ünün 46,XY/47,XXY mozaik, birinin ise 46,XX/ 46,XY/47,XXY mozaik olarak tespit edilmiştir (93). Yöntemin hızlı sonuç vermesi, basit, etkili ve ucuz olması önemli avantajlarıdır.

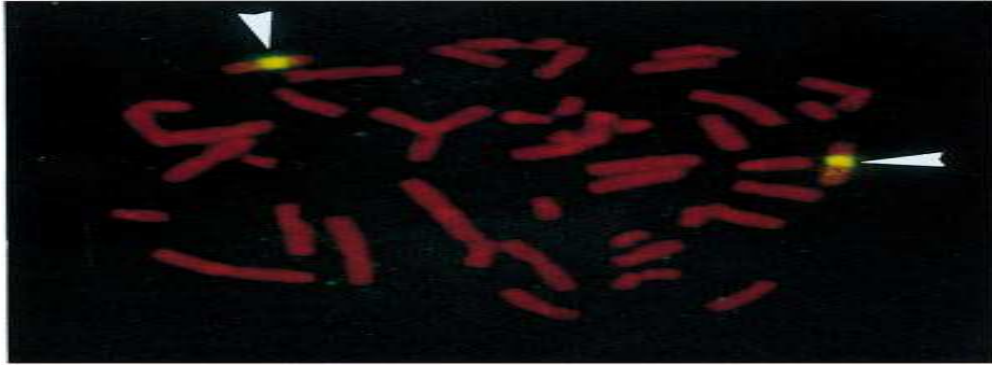


Şekil 13: Yanak sürüntü örneğinde Barr cismi görülmektedir.

### **2-Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) yöntemi:**

FISH yöntemi prob olarak tek DNA dizisinin kullanılması ve hastadan alınan örnekte hedef bir DNA dizisinin aranması esasına dayanır. Lokusa özelliği veya gene özelliği DNA probu bir etiket ile işaretlenir (örneğin bir florokom). Bu onun floresans mikroskopunda görünebilmesini sağlar. Hedef DNA dizisi bir mikroskop lamında metafaz uzantıları ve interfaz (bölünmeyen) çekirdekleri içeren bir kromozom preparatıdır. Hem prob, hem de hedef DNA denatüre edilir. Bunun sonucunda tek sarmallı bir DNA oluşur. Prob kromozom preparatına eklenir ve hedef dizi varsa probun ve hedefin tamamlayıcısı DNA dizileri hibridize olana kadar inkübe edilir. DNA yalnız tamamlayıcı sarmalına hibridize olur, genomun diğer bölgelerindeki farklı DNA parçalarına hibridize olmaz. Bağlı florokom işaretli probun varlığı veya yokluğu bir floresan mikroskopi incelemesi ile kesinleştirilir. Sonuçlar genellikle kesindir. FISH'in avantajları çok sayıda hücrenin hızlı analizini sağlaması, yüksek sensitivite ve spesifitesi, kültüre alınmamış veya bölünmeyen hücrelerin analizini yapabilmesidir (94). Fetüs hücre çekirdekleri FISH yöntemiyle floresan mikroskopta incelendiğinde, bakılan her kromozom için 2 ayrı nokta görülür. Trisomilerde 3 nokta ve monozomilerde ise tek nokta şeklinde kendini belli eder (95).

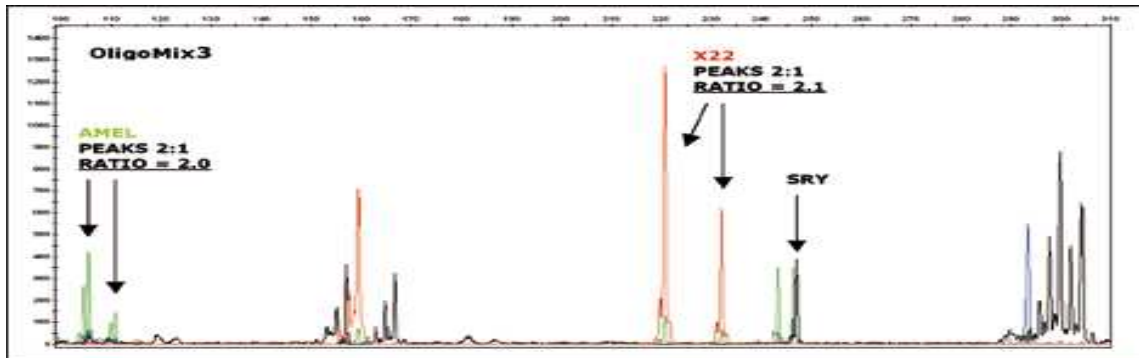
**Hızlı FISH metodu;** kromozom 13, 18, 21, X ve Y için CEP ve LSi problemleri kullanarak inceleme örneğini 2 saat içinde sonuçlandırır. Yapılan kör bir çalışmada peş peşe 100 amniyotik sıvı numunesi hızlı FISH yöntemiyle test edilmiş ve sonuçlar 2 saat içinde neticelenmiştir. Yüz amniyotik sıvı örneğinden 49 erkek, 50 kız ve birde 47,XXY tespit edilmiş, 3 fetüsta trisomi 21 saptanmış. 100 vakadaki hızlı FISH sonuçları karyotip analiziyle % 100 doğrulanmıştır (96)



Şekil 14: FISH yöntemiyle yapılan XXY karyotipi görülmektedir (44).

### 3- *Quantitative fluorescent polymerase chain reaction (QF-PCR)* yöntemi:

QF-PCR kromozomlar üzerindeki kısa tekrar dizilerinin (STR) PCR ile çoğaltılıp kantitatif ölçümüne dayanmaktadır. Floresan primerler ile geniş segmentler görülebilir ve otomatik DNA tarayıcıları üzerindeki pik alanları kantitatif olarak belirlenebilir. Normalde analiz edilen her kromozom için 2 pik bölge (1:1) görülür, trizomilerde fazladan bir pik alan belirlenir veya 2 alan arasında 2:1 gibi bir kantitatif görünüm belirir. QF-PCR daha az sayıdaki hücreye uygulanabilir, daha kolay bir şekilde otomatikleştirilebilir, aynı sürede pek çok örnek işlenebilir ve tüm işlem 30 dakikada neticelenir (95). Bir çalışmada 22504 örnek incelemesi gözden geçirilmiş ve QF-PCR'ın kromozom anöploidilerini (13, 18, 21, X, Y) ortaya çıkarma başarısı % 98,6 olarak bulunmuştur (güvenilirlik aralığı %97,8-99,3). Cinsiyet kromozom anöploidileri için en yüksek yalancı negatiflik oranı olan 7/74 bulunmuş, oysa diğer incelemeler için yalancı negatiflik oranları; trizomi 21 için 3/551, trisomi 18 için 3/222, trisomi 13 için ise 0/80 oranında bulunmuştur (95).



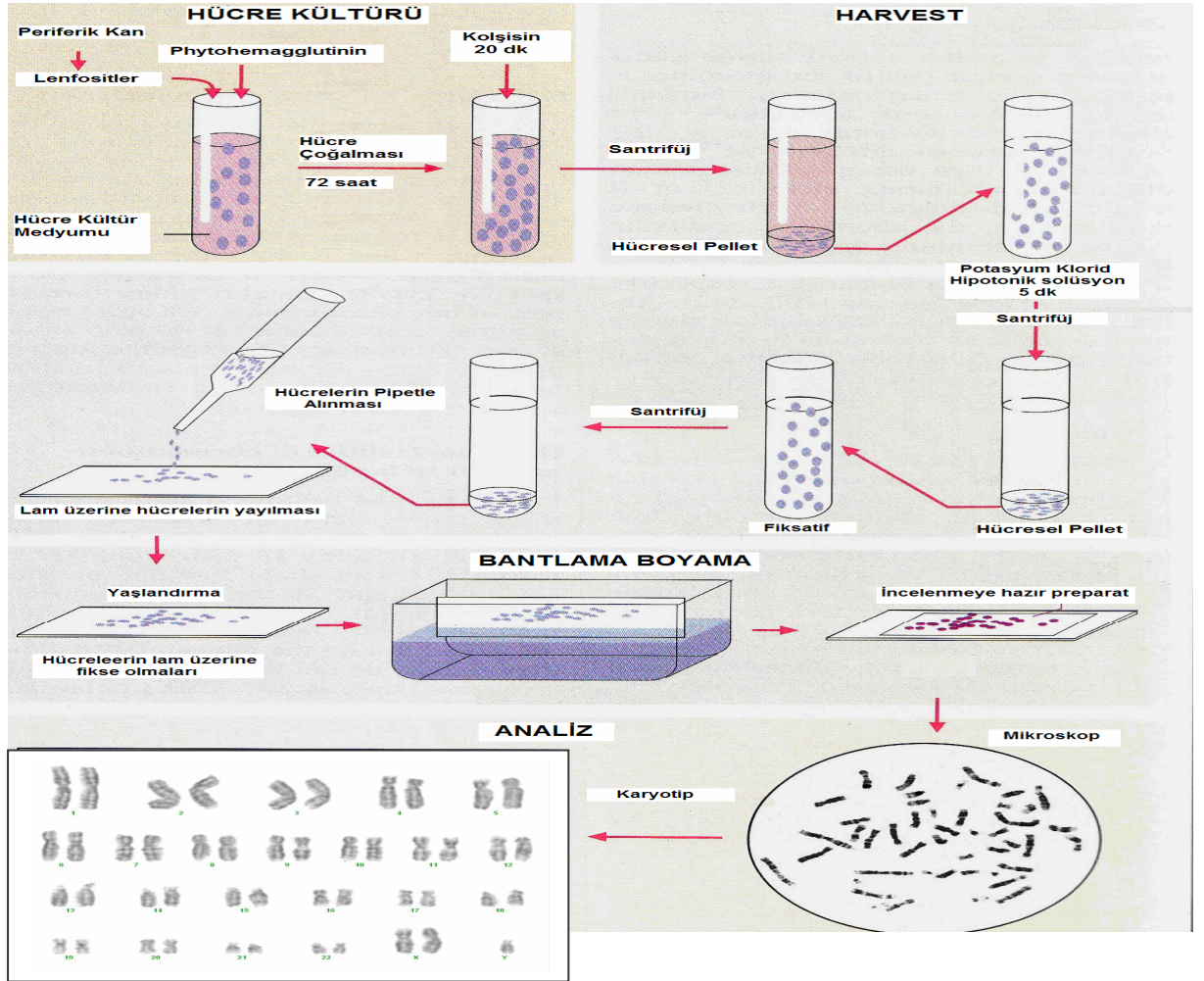
Şekil 15: QF-PCR yöntemiyle tespit edilmiş XXY kromozom yapısı görülmektedir (96)



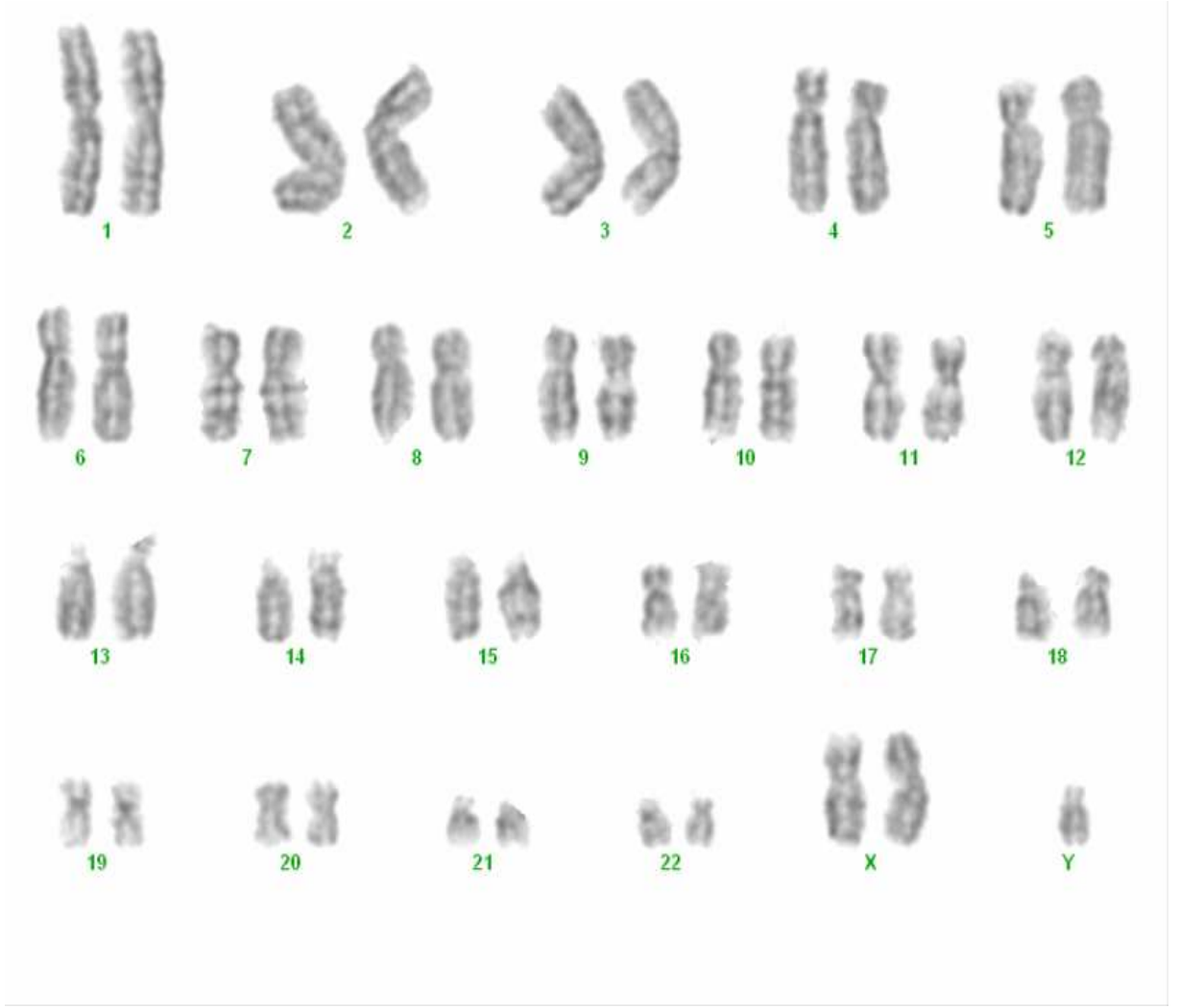
FISH ve QF-PCR yöntemleri analiz edilen kromozomlarda anöplöidi varlığını 24-48 saat içinde hızlı bir şekilde ortaya koyarlar. Her iki teknik 13,18, 21 ve cinsiyet kromozom bozuklukları ile birlikte incelenen tüm kromozomal bozuklukları ortaya koyabilir. Gerek FISH, gerekse QF-PCR yöntemleri tanı atlama riskleri düşük olmasına rağmen, mozaik olguların tespiti konusunda yetersizdirler (96).

#### 4-Karyotip inceleme yöntemi:

Karyotipleme tek bir hücrenin çiftler halinde daha önceden boyanan ve bandlanan kromozomlarının bilgisayarla veya bir fotoğrafla sistemik düzenlenmesi anlamına gelir. Hücreler metafaz sırasında yakalanarak kültüre edilir ve daha sonra tespit edilerek boyanır. Daha ince ayrıntılar (mikrodelesyon, kromozom kırıkları) gerekliyse yüksek çözünürlüklü (yaklaşık 500 bandlı) kromozomları incelenebilir (94).



Şekil 16: Karyotip analiz yöntemi (94)



Şekil 17: Venöz kanda 47,XXX karyotip örnekleme görülmektedir

Tanı yöntemi	Tetkik sonuçlanma süresi	Sensitivite (%)
Yanak sürüntü yöntemi	30 dakika-1 saat	82-97
FISH yöntemi	24-48 saat (hızlı FISH=2 saat)	99-100
GF-PCR yöntemi	24-48 saat	97-99
Karyotip analizi	1 hafta-10 gün	99-100

Tablo 1: Klinefelter için bazı laboratuvar tanı yöntemleri

### **Klinefelter varyantları:**

Klinefelter varyantları; X kromozomu sayısının ikiden fazla olmasıdır (37). Klinefelter sendromunun yaklaşık % 80'i klasik 47,XXY, geriye kalan % 20'si ise Klinefelter varyantları (48,XXXXY, 48,XXYY, 49,XXXXXY), 46,XY/47,XXY mozaikleri ve yapısal anormal X kromozomlarıdır (9). Bazı kromozomal mozaiklerde periferik kan lökositlerinin karyotipinin normal olması ve hastalığın sadece testis doku örneklerinde tespit edilmesi nedeniyle mozaik formların insidansı olması gerekenden daha düşük saptanabilir (43).

48,XXXXY karyotipli erkekler; gözde hipertelorizm, düz burun köprüsü, radioulnar sinostozis, 5. parmakta klinodaktili, küçük penis ve testisler, hipergonadotropik hipogonadizm, infertilite ve jinekomasti ile birlikte orta ya da uzun boylu olabilirler. Konuşmada gecikme daha belirgin olmak üzere motor becerilerde gerilik ve kötü eşgüdümle beraber IQ'ları genellikle 40 ile 60 puan arasındadır. Çalışmalara bakılırsa bu hastaların davranışları çocukça ve IQ'larıyla uyumludur. Pasif ve yardımseverdirler, girişken değildirler. Fakat pek çok anne-baba bu durumu çocuğun düşünmeden hareket etmesine bağlar (45).

48,XXYY karyotipli erkekler; sıklıkla uzun boyludurlar ve erişkinlerin boyu 183 cm'den fazladır. Bu hastalar önikoid vücut yapısı, uzun bacaklar, seyrek vücut kıllanması, küçük penis ve testisler, hipergonadotropik hipogonadizm ve jinekomastiye sahiptirler. Bu durum testosteron tedavisiyle önlenemez. Periferik damar hastalığı, bacak ülserleri ve varikozlar gelişebilir. IQ'ları 60-80 puan arasındadır. Konuşma ve motor becerileri geri kalmış ve yetersiz eşgüdüm gösterirler. İfade yetenekleri ve davranış problemleri daha iyi durumdadır. Genellikle utangaç ve huzursuzdurlar ancak saldırgan ve patavatsız olabilirler (45).

49,XXXXXY'li erkekler; en şiddetli etkilenmiş Klinefelter varyantıdır. Mikrosefali ile birlikte kısa boy, öküler hipertelorizm ve düz burun köprüsü mevcuttur. Bifid uvula, yarı damak, kalp defetleri (% 15-20 görülür ve genellikle PDA mevcuttur), radioulnar sinostozis, hipotoni ile beraber eklemlerde gevşeme, küçük genitalya, klinodaktiliyle birlikte hipergonadotropik hipogonadizm ile belirlenirler. IQ'ları 20-60 arasındadır (ortalama 35). Ağır

konuşma bozukluğu vardır. Ürkek ve arkadaşçadırlar. Bazen de alıngan, huysuz ve hoşgörüsüz olurlar, davranışlarını değiştirmek güçtür (45).

Hiçbir Klinefelter varyantı, kısa yaşam süresi göstermez. Klasik 47,XXY, Klinefelter varyantlarına göre en hafif klinik seyirli olandır. Bu hastalardaki bozuklukların prenatal US ile nadiren görülebilmesi ve ebeveyn yaşının etkisinin olmayışı prenatal tanı almalarını kısıtlamaktadır (45).

Mozaik Klinefelter sendromlu hastalar genel olarak çok az klinik belirti gösterirler ve testis boyutları normal olabilir. Endokrin bozukluklar daha az belirti vericidir ve azospermi, jinekomasti sıklığı daha düşüktür. Çoklu X kromozomu bulduran Klinefelter sendromlu hastalarda, X kromozomundaki sayısal her artış paralel olarak fenotipik özelliklerde de artışa yol açmaktadır. Boy uzunluğu ise X kromozomu sayısı ile ters ilişkilidir (43).

### **Tedavi:**

#### **a- Hormon yerine koyma tedavisi:**

Klinefelter sendromlu hastaların % 80'inde serum testosteron düzeyi düşüktür. Testosteron düzeyi düşük olduğu zaman yaşam boyu yerine koyma tedavi endikasyonu vardır ve androjen eksikliğine bağlı komplikasyonlardan korunmak için tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır (6). Tedavide androjenler, normal puberteye eşlik eden tedrici testosteron artışını taklit edecek şekilde verilmelidir. Androjen yerine koyma tedavisine 12 yaş civarında başlanmalıdır ve doz artışı yaşa uygun serum testosteron, östradiol, FSH ve LH düzeylerini sağlayacak şekilde yeterli olmalıdır. Androjen tedavisi; vücut oranlarının normalizasyonunu, ikincil cinsiyet özelliklerinin normal gelişmesini sağlar ve jinekomasti gelişimini engeller (97). Klinefelter sendromlu hastalarda erken tanı ve tedavi, oluşabilecek ciddi neticeleri önler ve yaşam kalitesini önemli derecede düzeltebilir. Erken yerine koyma tedavisi ile maskülinizasyon, güç, libido, kemik mineral dansitesi ve vücutta kıllanma artışı gerçekleşir. Bu durum hastanın duygu durum ve davranışlarını olumlu etkiler, olumlu düşünmeyi ve kendine saygı göstermeyi sağlar, yorgunluk ve alınganlığı azaltır (43).

Jinekomasti geliştikten sonra androjen tedavisiyle genellikle geriye dönüş olmaz. Hasta arzu ederse deneyimli bir estetik meme cerrahından cerrahi tedavi istenebilir (71). Medikal tedavide denenen ilaçlar jinekomastinin erken döneminde, aktif proliferasyon devresinde etkili olabilir. Medikal tedavi bozulmuş olan östrojen/androjen oranını, strojenleri azaltarak dengelemeyi amaçlar. Bu amaçla östrojen reseptör blokleri olan tamoksifen kullanılabilir (98). Tipik hipogonadal hastalardaki hafif anemi tablosu testosteron yerine koyma tedavisiyle düzelir (99). Vasküler endotelial işlevler testosteron tedavisiyle normal gonad fonksiyonu olan sağlıklı erkeklerdeki gibi olur (100). Son zamanlarda testosteron tedavisinin kronik sabit anjina ve kalp yetmezliği üzerine olan olumlu etkileri hem hipogonadal hem de normal gonad fonksiyonu hastalarda gösterilmiştir (101). Bu hastalarda yapılan testosteron yerine koyma tedavisi androjen eksiliğine bağlı oluşan belirtileri düzeltir, fakat fertilite üzerine olumlu bir etkisi yoktur. Gerçekte testosteron tedavisi spermatogonial değişim evresinde spermatogenezisi bloke eder (43). TESE (testiküler sperm eksrakasyonu) sonrası sperm edinilen Klinefelter sendromlu hastalara verilen HCG'nin serum testosteron düzeylerini arttırabilmesi bir kısım işlevsel testiküler dokunun varlığını gösterir. Bu hastalara dış görünüşlerini düzeltmek için tüp bebek girişimi ncesi HCG tedavisi yapılması önerilmiştir. Fakat bu durum kontrollü denemelerle doğrulanamamıştır (102).

Mevcut testosteron preparatları kas içi, oral, yanak, deri altı implant ve transdermal formları mevcuttur. Son zamanlarda lisans almış, üç aylık aralarla enjeksiyon yapılmaya müsait uzun etkili testosteron preparatları üretilmiş olup özellikle genç hastalarda yerine koyma tedavisi için uygun bulunmaktadır (43).

Normal puberte başlangıcı döneminde testiküler yetmezlik düşük testosteron düzeyiyle sonuçlanarak, hastalar için tanımlanan fiziksel bulgulara yol açabilir. Bu değişimlerin birçoğu zamanında testosteron yerine koyma tedavisiyle önlenir. Testosteron yerine koyma tedavisi; fiziksel değişiklikleri sağlama dışında davranışları, çalışma performansını, konsantrasyon durumunu ve diğer insanlarla iletişim becerilerini olumlu yönde etkiler. Bütün bu tedavi edici yöntemler kişisel erkek imajının gelişimini, libidoyu olumlu etkiler. Uzun dönemde meme kanseri, otoimmün hastalık ve osteoporoz riskini azaltır (103).

### **b- Kişilik ve davranış bozuklukları tedavisi:**

Klinefelter sendromunda bilinen fiziksel özelliklerin yanında bilişsel ve davranışsal bozukluklar hemen her hastada değişik oranlarda rastlanılan belirtilerdir. Etkilenen bazı bireylerde psikotik (özellikle paranoid içerikli hezeyanlar, işitsel algı kusurları) belirtilerin olduğu ve bunların süreklilik kazanabildiği bilinmektedir. Bu hastalara şizofreni veya şizofreni benzeri bozukluk tanıları konabilmektedir. Yapılan bir çalışmada 12 hastanın 10'unda psikiyatrik bir bozukluk tanısı, 4'ünde de yoğun işitsel algı kusurunun önde geldiği psikotik bir tablo tespit edilmiştir. Depresyon ve kaygı bozukluklarına bu hastalarda genel nüfusa göre daha sık (ortalama 3 kat) rastlanmaktadır. Anormal kadınsı fiziksel özellikler, düşük motor eşgüdümü, dil ve hafıza güçlükleri gibi zorluklar kaygıyı artmış olarak hissettirmede ve özgüven düşüklüğünde önemli derecede etkili olmaktadır. Bunlar da kaygı bozukluğu ve depresyona eğilimi arttırmaktadır. Bu belirtilerin görülme olasılığının eklenen her X kromozomuyla daha da arttığı ileri sürülmüştür. Şizofreni ile cinsiyet hormonları arasında bir ilişki olduğuna dair görüşler, ilave X kromozomunun Klinefelter sendromuna sahip şizofreni hastalarında psikososyal semptomların derecesinde ve kötü prognozunda rolü olduğunu düşündürmektedir. Tedavide antipsikotikler kullanıldığı ve bunlardan bazılarının direnç geliştiği bildirilmektedir (104).

### **c- İnfertilite ve tedavisi:**

Çoğu Klinefelter sendromlu hastanın infertil olmasına karşın, literatürde yardımcı üreme teknikleri olmadan birkaç hastanın eşini gebe bırakabildiği rapor edilmiştir. Laron ve arkadaşları (7) HLA testiyle mozaik olmayan Klinefelter sendromlu hastaların baba olabileceğini doğrulamışlardır. Terzoli ve arkadaşları (8) bir başka vakada koryon villus örneği kullanarak DNA parmak izi ile Klinefelter sendromlu hastanın babalığını kanıtlamışlardır. Bu gibi örnekler nadirdir ve çoğu kez çocuk sahibi olabilmeleri için yardımcı üreme teknikleri kullanılmalıdır. Bu hastalar geleneksel yaklaşımla infertil olarak kabul edilir. Klinefelter sendromlu 131 erkekle ilgili yapılan semen analizinde sadece % 8,4 hastada ejakülatta spermatogonia varlığına rastlanmıştır (9). Yapılan ilk küçük

serilerde TESE ile sperm elde etme başarı oranı % 40-50 idi. Daha sonra TESE ile sperm elde etme başarısı % 70'lere yükseldi (9).

Bugüne kadar doğal yolla çocuk sahibi olmuş iki vaka bildirilmiştir (7-8). Bununla birlikte ICSI (*Intracytoplasmic sperm injection*) tekniği ile tanışmadan önce bu hastaların doğal yoldan çocuk sahibi olmaları geniş bir çoğunluk tarafından ümitsiz olarak görünüyordu. ICSI; ejakülatta olmazsa bile sadece testiste sperm olması üreme için bir fırsat sunmaktadır. Azospermik hastalarda TESE ile başarılı spermatozoa elde etme yöntemi ilk olarak 1996 yılında yapılmıştır (105). İstanbul Memorial hastanesinde yapılmış bir çalışmada 2'si mozaik ve diğerleri 47,XXY olan toplam 13 Klinefelter hastasına mikro TESE uygulanmış ve 8 olguda (% 61,5) başarılı bir şekilde sperm elde edilmiştir. Elde edilen spermler ICSI ile oositlere enjekte edilmiş ve % 58,7 oranında fertilizasyon sağlanmıştır (106).

Schiff ve arkadaşları (3) yaptıkları bir çalışmada 42 hastanın 29'unda (% 69) TESE ile sperm elde etmeyi başarmışlardır. Bu çalışmada İVF ile sağlanan gebelik başarı oranı % 85, sperm dondurma ve çözdürme işlemi ile % 58 olarak gerçekleşmiştir. Bir başka çalışmada ise; Friedler ve arkadaşları (3) hastaların % 42'sinden (5/12) TESE ile sperm elde etmişler ve İVF ile % 50 hastada gebelik sağlamayı başarmışlardır. Staessen ve arkadaşları (107), eşleri Klinefelter sendromlu olan 20 çiftin ICSI sonuçlarında canlı doğum oranını % 20 olarak rapor etmişlerdir. Başka çalışmalarda ise ejakülattaki spermatozoa kullanılarak ICSI ile gebelik sağlanmıştır (43).

Klinefelter'li bebeklerin testislerinde germ hücreleri hızla ilerleyici bir şekilde tükenir. İnfertilite nedeniyle kliniklere başvurmadan önce, erken dönemde bu hastaların teşhis edilerek semen örneklerinin dondurulma ile muhafaza edilmesi genç Klinefelterli çocukları gelecekte fertil kılabilir (10). Erken puberte döneminde (çok düşük sayıda spermatozoa ihtiva etme olasılığı nedeniyle) bu çocukların semen örnekleri dondurularak muhafaza edilmeli ve bu işlem uygun hastalara önerilmelidir (108). Klinefelter sendromlu babaların çocuklarında herhangi bir fenotipik anomaliye veya Klinefelter sendromu görülme riskinde bir artışa rastlanmamıştır (3).

Yapılan alışmalar dikkate alındığında, bu hastaların çoğunun spermatogonialara sahip bir şekilde doğduğu varsayılmaktadır. Bununla birlikte erken puberte döneminde muhtemelen ilk spermatogenezis dalgasının başlamasından sonra spermatogonialarda yaygın bir şekilde apoptozis gelişmektedir. Bu hipotez başlıca řu gözlemlere dayanmaktadır. Klinefelter sendromlu hastaların en az yarısında testiküler sperm bulunabilir ve elde edilebilir. Nadiren de olsa bazı hastaların ejakülatlarında sperm bulunabilir. Farklı yaşlarda ve gelişim evrelerinde Klinefelter sendromlu hastaların yapılan testis biyopsilerinde; bu hastaların doğumda spermatogonialara sahip olduklarını göstermiştir. Fakat erken puberte döneminde germinal epitel hasarı meydana gelmektedir (3).

Spermatogenezis yetmezliği şöyle açıklanmaktadır: Testis içindeki hormonal dengesizlik aşırı duyarlılıkla birlikte testis içindeki testosteron ve östradiol konsantrasyonlarını arttırmakta, bu durum Sertoli hücre fonksiyon bozukluğuna yol açmakta ve spermatogonial ana hücrelerin yenilenmesini olumsuz etkilemektedir. Bir diğer muhtemel neden ise mayoz bölünme sırasındaki anormal X ve Y kromozom çiftinin bir sonucu olarak spermatosit kaybı oluşmasıdır. Düşük testosteron ve artmış östradiol düzeyleri bu hastalardaki başlıca bulgulardır. Çoğu hastadaki FSH ve LH düzeyleri erken puberte döneminde yükselmektedir (3).

Genç hastalarda sperm bulunma ihtimali ileri yaşta olanlara göre daha fazladır. Bu nedenle erken tanı konulmuş hastalarda daha sonra yardımcı üreme teknikleriyle sağlanacak fertilitte için erken sperm dondurulması imkânı vardır. Kemoterapi ihtiyacı olan bazı ergenlerde sperm dondurulması pek çok onkoloji merkezinde yaygındır ve tüm kemoterapi formları kısırlık ile sonuçlanmamasına rağmen kemoterapi veya radyoterapi alacak ergen ve erişkinlerde standart bir kaygıdır. Klinefelter sendromlu erkeklerin % 97'den fazlası infertildir ve bu nedenle tanı almış infertil çocuklarda sperm dondurulması düşünölmelidir (3).



### **Genetik danışma:**

Bütün ciddi erkeğe bağlı infertilite vakaları ICSI gerektirir. Bu yöntem neticesinde oluşabilecek genetik riskler her çift ile tartışılmalıdır. Emriyo biyopsisiyle, implantasyon öncesi genetik tanı ile embriyo seçimi özel aletler gerektirmektedir (109). Farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda; Klinefelter'li hasta eşleri ICSI ile 49 normal karyotipte sağlıklı çocuk doğurmuş, bir gebelik ise 47,XXY olarak gerçekleşmiş ve düşükle sonuçlanmıştır. Erkeğin Klinefelterli olduğu çiftlerde implantasyon öncesi genetik tanı, fetüs cinsiyetini belirlemek için implantasyon öncesi genetik tanı uygulanan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük oranda sağlıklı embriyo oluştuğu görülmüştür. Ayrıca otozom anomalileri ve cinsiyet kromozom anomalileri için artmış bir risk olduğu gösterilmiştir. İmplantasyon öncesi genetik tanı olmaksızın embriyonun doğal seçimi ve anormal embriyo transfer riski, düzgün yapıdaki embriyoların normalden farklı bir anormallik yüzdesine sahip olması nedeniyle yüksektir. Genetik tanı işlemi, normal morfolojide kaliteli kalabalık embriyolar arasında anormal olanların tespiti, bunların transferini ve kendiliğinden düşük ile sonuçlanmasını önler (43).

İmplantasyon öncesi genetik tanı teknik ya da hukuki nedenlerden dolayı tüm merkezlerde yapılmamaktadır. Bu nedenle prenatal genetik tanı her Klinefelter'li çiftle tartışılmalıdır. Cinsiyet kromozom anomalili bir fetüs olma riskinin hesaplanması normal fertil kişilerden çok Klinefelter'li hastalar için böyle bir yöntem seçmeyi gerekli kılmaktadır (110). Genel olarak prenatal tanı sonrası düşük yaptırılmış vakaların % 70'inde kromozom anomalisi tespit edilmiştir. Değişik fenotipteki sendromların yüksek oranda olması nedeniyle prenatal tanı uygulaması faydalı bir klinik tablo sağlayabilir (4). Bu hastalardan alınan spermlemlerle ICSI sonrası doğan bebeklerin çoğu normal karyotipe sahiptir. Bekleneceği gibi bu erkeklerin spermatozoalarında yüksek oranda normal kromozomal yapı bulunur (111). Klinefelter sendromlu hastaların ejakülatlarında yapılan spermatozoa kromozom incelemelerinde cinsiyet kromozom hiperploidi insidansı mozaik formlarda % 0,9-2,5, mozaik olmayan formlarda % 2,5-21,6 arasında değiştiği görülmüştür. Hiperploidi spermatozoaların oranı somatik dokuların XXY hücrelerinin oranıyla korele değildir. Sonuçta Klinefelter'li

babaların 47,XXY veya 47,XXX karyotipli bir çocuk babası olma riski dikkate alınmak zorundadır (112).

Ayrıca son zamanlarda mozaik olmayan Klinefelter sendromlu hastaların spermatozoalarında otozomal anöploidi sıklığının arttığı bildirilmiştir. Hennebicq ve meslektaşları bu gibi hastaların spermatozoalarında trizomi 21 sıklığını daha yüksek olarak tespit etmişler ve eğer hastalar ICSI için aday olurlarsa zürriyetlerinde trizomi 21 için önemli bir risk taşıdıklarını göstermişlerdir (113). Morel ve arkadaşları (114) Klinefelter sendromlu hastaların 13,18 ve 21. kromozomların otozomal trizomi sıklığında normal erkeklerden farklılıklar olduğunu buldular. Çok sayıda çalışma normal karyotip ve oligozoospermi veya oligoasthenoteratozoospermili erkeklerin spermatozoalarında otozomal anöploidi sıklığında artış olduğunu göstermiştir (115). Bazı otozomal trizomi sıklığındaki artış ile Klinefelter sendromu arasındaki ilişki veya oligoasthenoteratozoospermi ilişkisi hala bilinmemektedir. Sonuçta genetik danışma bütün Klinefelterli hastalara tavsiye edilmektedir (114).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Nisan 2008 tarihinde Malatya merkezinde yapıldı. Farklı semtlerde yer alan 11 ilköğretim okulunda okuyan toplam 4000 erkek öğrenci çalışmaya alındı. Her okuldan en fazla 400 erkek öğrenci olmak üzere, fiziksel özellikleri dikkate alınmaksızın rastgele yanak sürüntü örnekleri alındı.

Çalışmadan önce İnönü Üniversitesi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan etik onayı (2007/67) ve İl Milli Eğitim Müdürlüğü aracılığıyla Malatya Valiliğinden gerekli izin alındı. Ayrıca okul idarecileri tarafından öğrenciler aracılığıyla aileler bilgilendirildi ve çalışmaya katılımın isteğe bağlı olduğu belirtildi. Ancak çalışmaya katılımı reddeden öğrenci olmadı.

Yanak sürüntü numunesi alınmadan önce öğrencilerin ağızlarını 3-4 kez musluk suyuyla çalkalanması sağlandı. Daha sonra her öğrenci için tek kullanımlık eldiven kullanılmak suretiyle sol yanak mukozasından temiz bir kürdan ile mukozal sürüntü alındı. Alınan numuneler, üzerine bir damla distile su damlatılmış lamlar üzerine konarak yayılması sağlandı ve oda ısısında kurumaya bırakıldı. İşlem sırasında epitel hücrelerinin mümkün olduğunca ezilmemesine dikkat edildi. Alınan numuneler ve herhangi bir yere temas ettirilmeden lam taşıma kabı içinde laboratuvara taşındı. Lamların üzerindeki yanak sürüntü numuneleri yeni hazırlanmış Giemsa boyasıyla boyandı (6cc Giemsa boyası ile 94 cc distile su karıştırılarak hazırlanan boya 2 saat boyunca kullanıldı. İki saat sonra boya yeniden hazırlandı). Boyanmış preparatların oda ısısında kuruması sağlandı ve entellan kullanılarak lamel ile kapatıldı.

Tüm preparatlar 40'lık büyütmeli objektifle mikroskopta incelendi Gerek görülen bazı preparatlar immersiyon yağı kullanılarak 100'lük objektifle de incelendi. Her preparatta en az 100 epitel hücrelerinde Barr cismi olup olmadığına bakıldı. Pozitiflik tespit edilen hastaların ailelerine telefonla gerekli bilgiler verildi ve ailelerin onayıyla periferik kanda kromozom analizi planlandı.

Kromozom analizi için ailelerin onayı alındıktan sonra heparinle yıkanmış enjektörlere alınan hastalara ait periferik kan örnekleri laboratuvarında steril ortamda (Hepa filtreli kabinde) Mc Coy's 5A Medium'a belli oranlarda fitohemaglutin, serum, antibiyotik eklenerek hazırlanan besi yeri olan tüplere yaklaşık 0,5 cc eklenerek kan ekimi yapıldı. Tüpler ısı, nem, CO<sub>2</sub> ayarı yapılmış inkübatörlere alınarak 72 saat inkübe edildi. Süre dolmadan 2 saat önce her bir tüpe yine steril ortamda yaklaşık 1 dzyem kolşisin eklendi. Böylece fitohemaglutinli (hücrelerin mitozaya girmesini indükler) besi yerinde T lenfosit hücrelerin mitozaya indüklenmesi durduruldu. Yetmişiki saat sonunda tüpler santrifüj edildi. Elde edilen hücreler yaklaşık 20 dakika 0,75M KCl ile hazırlanan hipotonik solüsyon içinde bekletildi. Hücrelerin şişmesi ve hücre zarının kolay bir şekilde uzaklaştırılması sağlandı. Açığa çıkan metafaz plaklarının tespit edilmesi ve hücre artıklarının uzaklaştırılması için her bir tüpe 3:1 oranında hazırlanan metil alkol-asetik asit karışımı eklendi. Bu işlem en az 3 kere tekrarlandı. Son bir santrifüjle hücreler çöktürülerek hastalar için hazırlanan lam üzerine hücreler uygun bir şekilde damlatılarak (yaklaşık 45 derecelik bir eğimde) yayma işlemi yapıldı. Her bir lam bir süre oda ısısında bekletilerek yaşlandırma işlemine tabi tutuldu. Konvansiyonel GTG (Giemsa-tripsin) bantlama yapılarak her bir lamdaki metafaz alanlarının mikroskopta incelenmesi sağlandı. Kromozom incelemeleri için karyotip analiz sistemi (*Applied Imaging System*) kullanıldı. Her bir lamda en az 20 metafaz alanı incelendi. Değerlendirmeler *International System for Human Cytogenetic Nomenclature 1995* (ISCN)'e göre yapıldı.

### **İstatistiksel değerlendirme**

Değerlendirmede istatistiksel ortalama değerler ve yüzde bilgileri kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Malatya merkez ilköğretim okulu öğrencisi toplam 4000 erkek öğrenci Barr cismi ile tarandı. Toplam sekiz öğrencinin yanak sürüntü örneği incelemesinde Barr cismi pozitif olarak tespit edildi.

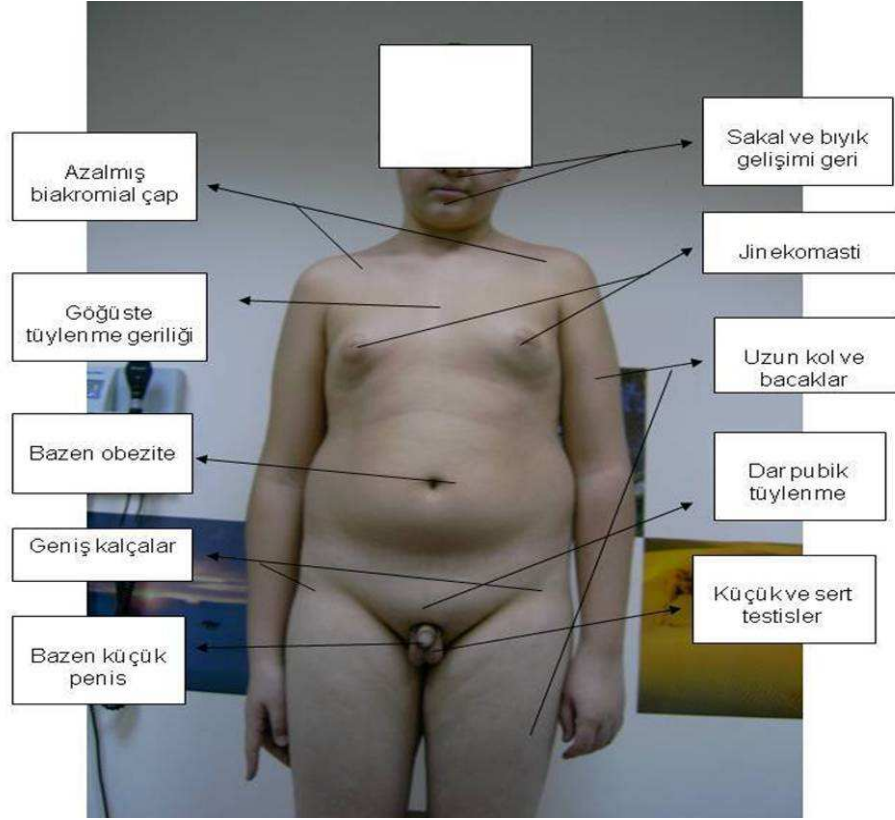
Barr cismi pozitif bulunan tüm hastaların venöz kanda kromozom analizleri 47,XXY olarak rapor edildi.

Çalışmayla Malatya merkez ilköğretim okulu öğrencisi 8-15 yaş erkek çocuklarda 47,XXY görülme sıklığı 1/500 (8/4000) olarak tespit edildi.

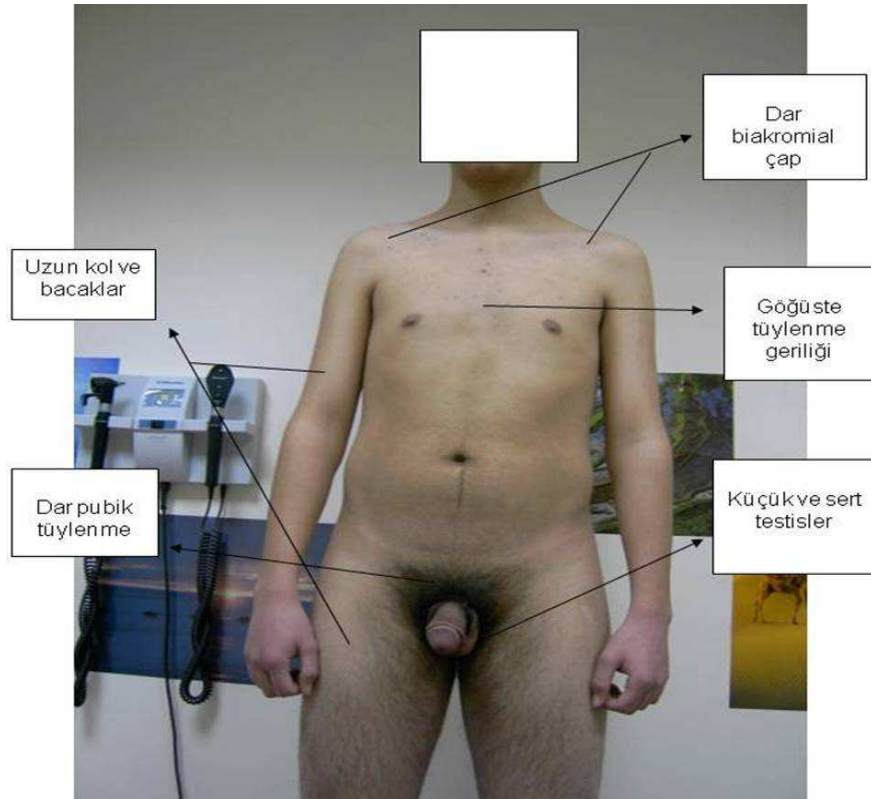
Hastalardan üçü puberte evre 1 (prepubertal), dördü ise pubertal dönemdedi. Bir hasta kromozom analizi dışında muayene olmayı ve tetkik yaptırmayı kabul etmediği için değerlendirilemedi. Prepubertal hastaların yaş ortalaması  $11,5\pm 1,73$ , pubertal hastaların yaş ortalaması ise  $14,25\pm 1$ 'di (tablo 2).

Tablo 2:Hastaların yaş ve puberte dağılımı:

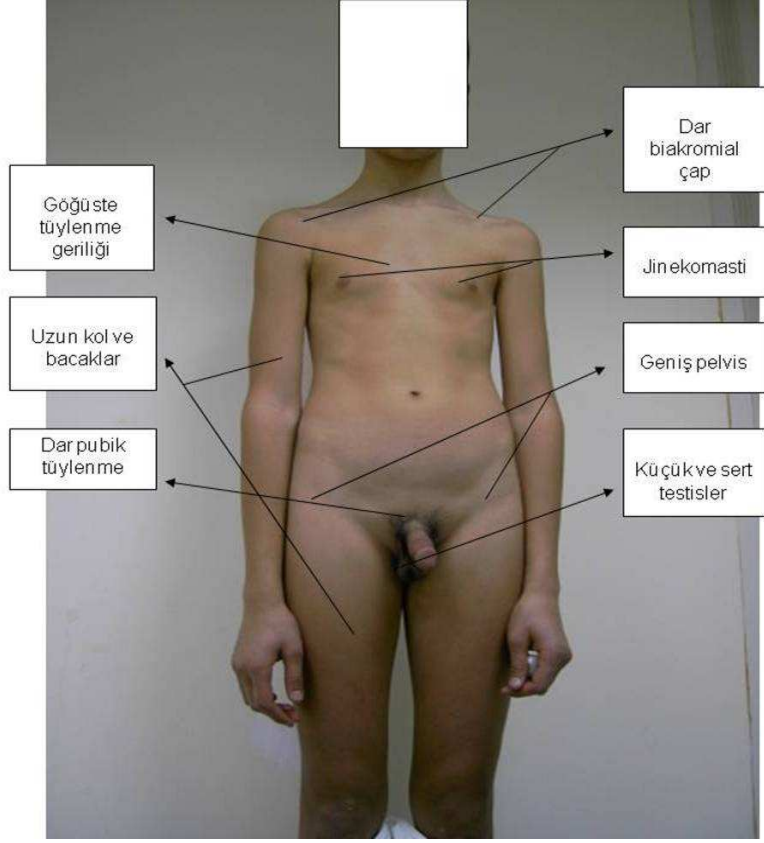
	Prepubertal		Pubertal	
	Sayı (n)	Ortalama $\pm$ SD	Sayı (n)	Ortalama $\pm$ SD
Yaş (yıl)	3	$11,5\pm 1,73$	4	$14,25\pm 1,04$



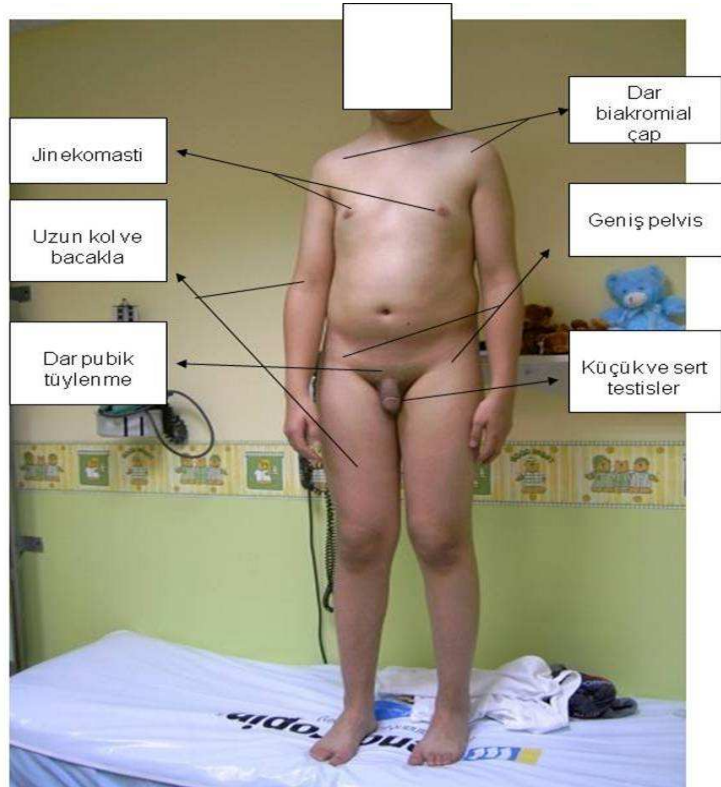
Şekil 3: Klinefelter sendromlu hasta E.D ( 14 yaş)



Şekil 4: M.A.D (15 yaş 4 ay )



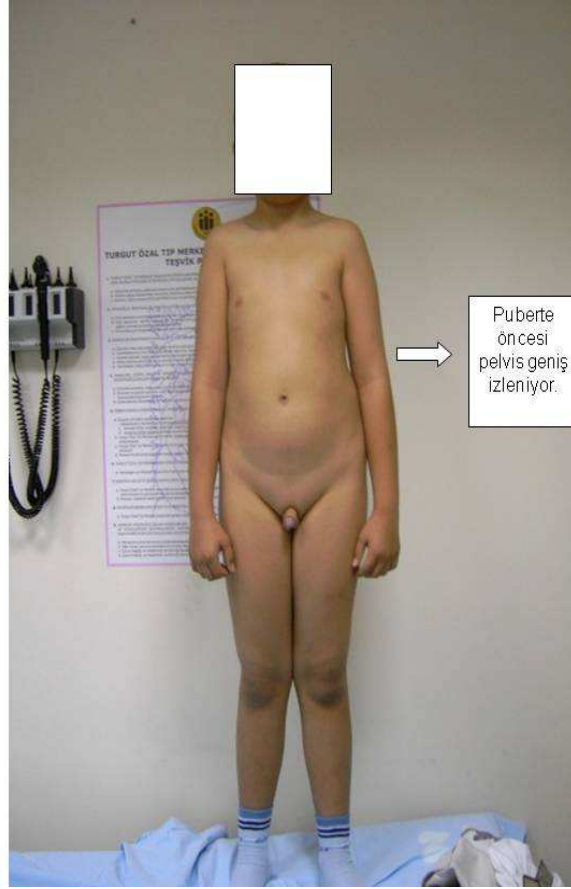
Şekil 5: B.K (13 yaş 3 ay)



Şekil 6: SEE (14 yaş 4 ay)

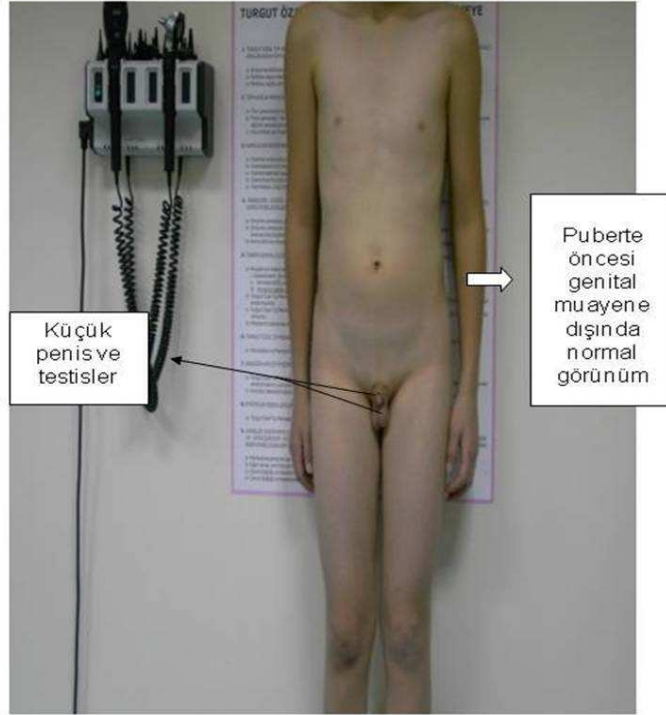


Şekil 7: M.B (13 yaş 7 ay)



Şekil 8: A.O.D ( 10 yaş 4 ay )





Şekil 9: U.D ( 10 yaş 4 ay)

Hastaların özgeçmişlerinde inmemiş testis ya da hipospadiasis öyküsü yoktu. Soygeçmişlerinde Klinefelter sendromu öyküsü olup olmadığı bilinmediğinden yakın erkek akrabalarında kısırlık öyküsü soruldu ve üç hastanın yakın erkek akrabalarında nedeni bilinmeyen kısırlık sorunu olduğu öğrenildi.

Hastaların doğum sırasındaki ortalama anne yaşı 32,5 ve ortalama baba yaşı 40 yaş olarak hesaplandı.

Prepubertal iki ve pubertal bir hasta olmak üzere üç hastanın ereksiyon öyküsü yoktu. Dört hasta pubertal evrede olmasına rağmen hiçbir hastada ejakülasyon öyküsü yoktu (tablo 3).

Tablo 3: Hastaların ereksiyon ve ejakülasyon öykü durumu:

	Prepubertal		Pubertal	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ereksiyon (+)	1	33,3	3	75
Ereksiyon (-)	2	66,6	1	25
Ejakülasyon (+)	0	0	0	0
Ejakülasyon (-)	3	100	4	100

Vücut ağırlığı ölçümlerinde; bir hasta obezdi ve vucüt ağırlığı 97 p üzerindeydi. Bu hastanın vücut kitle indeksi 25,2 olarak hesaplandı. Diğer hastaların vücut ağırlığı ölçümleri 3-97 p aralığındaydı (bk. ek tablo). Prepubertal hastaların ortalama vücut ağırlığı 38,2±7,6 kg, ortalama vücut kitle indeksi 17,5±3,5 kg/m<sup>2</sup> idi. Pubertal hastaların ise ortalama vücut ağırlığı 62,2±10,7 kg, ortalama vücut kitle indeksi ise 21,3±3,5 kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplandı (tablo 4).

Tablo 4:Hastaların vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi durumu:

	Prepubertal		Pubertal	
	Sayı (n)	Ortalama±SD	Sayı (n)	Ortalama±SD
Vücut ağırlığı (kg)	3	38,2±7,6	4	62,2±10,7
Vücut kitle indeksi	3	17,5±3,5	4	21,3±3,5

(kg/m <sup>2</sup> )				
----------------------	--	--	--	--

Takvim yaşı en büyük hasta 15,5 yaşındaydı. Tüm hastaların nihai boy uzunluklarını bilmemekle beraber mevcut boy ölçümleri 50 p ve üzerindeydi (bk. ek tablo). Ortalama boyları; prepubertal hastaların 148,3±12,8 cm, pubertal hastaların ise 170,8±2,6 cm olarak ölçüldü (tablo 5).

Pubertal hastaların nispeten uzun boy, uzun kol ve bacaklara sahip oldukları söylenebilir.

Tüm hastaların oturma yüksekliği/alt segment uzunluğu oranları ve kulaç uzunluğu-boy uzunluğu farkları normal sınırlarda ölçüldü (bk. ek tablo). Prepubertal hastaların ortalama oturma yüksekliği/alt segment oranı 1,02±0,03, ortalama kulaç uzunluğu-boy uzunluğu farkı -2,6±6,4 cm idi. Pubertal hastaların ise ortalama oturma yüksekliği/alt segment oranı 0,98±0,04, kulaç uzunluğu-boy uzunluğu farkı 1,7±1,2 cm olarak hesaplandı (tablo 5).

Hastaların baş çevresi ölçümlerinde; dört hastanın baş çevresi 50 p altındaydı, bunlardan birinin baş çevresi ise 3 p altında ölçüldü, diğer üç hastanın baş çevre ölçümleri 50 p ve üzerindeydi (bk. ek tablo). Prepubertal hastaların ortalama baş çevresi 51,5±2,17 cm, pubertal hastaların ise 54,7±1,3 cm olarak ölçüldü (tablo 5).

Tablo 5:Hastaların boy, baş çevresi, üst/alt segment oranı ve kulaç-boy farkı:

	Prepubertal		Pubertal	
	Sayı (n)	Ortalama±SD	Sayı (n)	Ortalama±SD
Boy (cm)	3	148,3±12,8	4	170,8±2,6
Baş çevresi (cm)	3	51,5±2,17	4	54,7±1,3
Üst/alt oranı	3	1,02±0,03	4	0,98±0,04

Kulaç-boy farkı (cm)	3	-2,6±6,4	4	1,7±1,2
----------------------	---	----------	---	---------

Hastaların fizik muayenelerinde; prepubertal ve pubertal tüm hastaların yüz ve vücut tüylenmesinde gerilik vardı.

Minör vucüt anomalileri açısından yedi hastanın dördünde klinodaktili vardı (% 57) (tablo 6).

Tablo 6:Hastalarda klinodaktili dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Klinodaktili (+)	4	57
Klinodaktili (-)	3	43
Toplam	7	100

Puberte belirtileri başlamış dört hastanın üçünde (% 75) belirgin jinekomasti vardı ve bu durum her iki memede bilateral fibroduktal doku artışı olduğu meme US raporlarıyla teyit edildi (tablo 7).

Tablo 7: Hastalarda jinekomasti dağılımı

	Prepubertal		Pubertal	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Jinekomasti (+)	0	0	3	75
Jinekomasti (-)	3	100	1	25

Toplam	3	100	4	100
--------	---	-----	---	-----

Prepubertal üç hastadan ikisinin gerilmiş penis boyu ve testis hacim ölçümleri normal sınırlardayken, bir hastanın gerilmiş penis boyu ve testis hacmi normalden düşük ölçüldü (% 33) (bk. ek tablo). Prepubertal hastaların ortalama gerilmiş penis boyu  $5\pm 1,8$  cm, ortalama testis hacmi ise  $4\pm 1,0$  ml olarak ölçüldü (tablo 8).

Pubertal tüm hastaların gerilmiş penis boyları normalden testis hacimleri normalin altında ölçüldü ve testisler sert olarak palpe edildi (%100) (bk. ek tablo). Pubertal hastaların ortalama gerilmiş penis boyu  $8,5\pm 1,0$  cm, ortalama testis hacmi ise  $6,5\pm 1,2$  ml'ydi (tablo 8).

Tablo 8: Hastaların gerilmiş penis boyu ve testis hacmi durumu:

	Prepubertal		Pubertal	
	Sayı (n)	Ortalama $\pm$ SD	Sayı (n)	Ortalama $\pm$ SD
Gerilmiş penis boyu (cm)	3	$5\pm 1,8$	4	$8,5\pm 1,0$
Testis hacmi (ml)	3	$4\pm 1,0$	4	$6,5\pm 1,2$

Çalışmada prepubertal üç hastadan ikisinin plazma FSH ve LH düzeyleri normal olarak çalışıldı. Bir hastanın ise FSH ve LH düzeyleri yüksekti. Her üç hastanın plazma total testosteron ölçümleri normal sınırlardaydı (bk. ek tablo). Prepubertal hastaların ortalama FSH düzeyi  $1,93\pm 1,1$  mIU/ml, ortalama LH düzeyi  $0,93\pm 1,1$  mIU/ml ve ortalama total testosteron düzeyi ise  $49,6\pm 51,3$  ng/dl olarak ölçüldü (tablo 9).

Pubertal dört hastadan üçünün çalışılan FSH ve LH değerleri yüksek bulundu (% 75). Bir hastanın ise FSH ve LH düzeyleri normal olarak ölçüldü.

Pubertal iki hastanın plazma total testosteron düzeyleri normalden düşüktü (%50) (bk. ek tablo). Pubertal hastaların ortalama FSH düzeyi  $23,8\pm5,8$  mIU/ml, ortalama LH düzeyi  $7,05\pm5,7$  mIU/ml ve ortalama total testosteron düzeyi ise  $195,1\pm106$  ng/dl'ydi (tablo 9).

Toplam yedi hastadan altısının boy yaşı; takvim yaşı ve kemik yaşından ileriydi.

Tablo 9: Hastaların FSH, LH ve total testosteron durumu:

	Prepubertal		Pubertal	
	Sayı (n)	Ortalama $\pm$ SD	Sayı (n)	Ortalama $\pm$ SD
FSH (mIU/ml)	3	$1,93\pm1,1$	4	$23,8\pm5,8$
LH (mIU/ml)	3	$0,93\pm1,1$	4	$7,05\pm5,7$
Total testosteron (ng/dl)	3	$49,6\pm51,3$	4	$195,1\pm106$

Tüm hastaların tiroid fonksiyon testleri ve ekokardiyografik değerlendirmeleri normaldi.

## 5. TARTIŞMA

Klinefelter sendromu; normal karyotipli bir erkeğin ilave bir ya da daha fazla sayıda X kromozomu taşımasıyla ilişkili en sık görülen sayısal kromozom bozukluğudur (37). Hastaların % 80'ini klasik tip 47,XXY karyotipi oluşturmaktadır (9).

Barr cismi ile yapılan bir taramada; 1,5 ay boyunca herhangi bir nedenle ayaktan hastaneye başvuran 1097 erkek hastadan yanak sürüntü örneği alınarak Barr cismi bakılmış ve iki hastada pozitif olarak saptanmıştır (% 0,2). Her iki hastaya yapılan kromozom analiziyle tanı doğrulanmıştır (35).

Başka bir çalışmada ise 2176 yenidoğan erkek bebek fenotipik cinsiyet ve nükleer cinsiyetleri karşılaştırmalı olarak incelenmiş ve kromozom analiziyle de teyit edilmiş olan yedi bebeğe Klinefelter sendromu teşhisi konulmuştur (36).

Bizim Barr cismi ile yaptığımız çalışmada; yaşları 8 ile 15 arasında değişen ve Malatya merkez ilköğretim okullarında öğrenim gören toplam 4000 erkek öğrenciden fiziksel özelliklerine dikkat edilmeksizin rastgele yanak sürüntü örnekleri alındı. Toplam sekiz öğrencinin yanak sürüntü örneği incelemesinde Barr cismi pozitif bulundu (1/500) (8/4000). Yapılan karyotip analiziyle Barr cismi pozitif tüm hastaların periferik kandaki karyotip analizleri

47,XXY olarak rapor edildi. Barr cismi analiziyle tespit edilemeyen Klinefelter mozaikleri ve klinik tablonun ağırlığına göre belki de okula gitme şansı olmayan bazı Klinefelter varyantları da göz önüne alındığında Malatya'da Klinefelter sendromu görülme sıklığının daha fazla olduğu söylenebilir.

Tanı koymada yanak sürüntü örneğinde Barr cismi analizi hızlı ve güvenilir bir testtir. Kesin tanı için karyotip analizi yapılması zorunludur (42). Bir çalışmada Barr cismi analizinin sensitivitesi % 97 olarak rapor edilmiştir (93).

Münster Üniversitesi Tıbbi Üreme Enstitüsünde yapılan bir çalışmada; Klinefelter sendromu olduğundan şüphelenilen 311 hastaya önce Barr cismi analizi, daha sonra periferik kanda karyotip analizi uygulanmıştır. Karyotip analizi 46,XY olan 224 hastanın 11'inde Barr cismi yalancı pozitif saptanmış ve Barr cismi analizinin spesifitesi % 95 olarak bulunmuştur (93).

Çalışmamızda yalancı Barr cismi pozitifliğine rastlamadık. Bunun nedeni incelediğimiz sürüntü örneklerinde inceleme için ihtiyacımız olan sayıda epitel hücresinden daha çok hücrenin inceleme örneğinde yer almış olması ve böylece şüpheli pozitifliklerin daha çok epitel hücre incelemesiyle netliğe kavuşturulmasıydı. Yani numuneler uygun teknikle ve istediğimizden daha çok epitel hücresi içerecek şekilde alınmıştı.

IQ değeri 50'den yüksek çocuklar ile psikiyatri kliniklerine veya psikiyatri hastanelerine sevk edilen hastalar arasında insidansı % 1'lere yaklaşır ve kısır erkekler arasında sıklığı % 3'tür (94). Bir infertilite kliniğinde azospermik hastalarda yapılan karyotip analizinde Klinefelter sendromu görülme sıklığı % 7,4 olarak tespit edilmiştir. Japonyada tespit edilen bu oran batı ülkelerinde tespit edilen % 10 oranından daha düşüktür (44). Bu nedenle infertilite ve psikiyatri kliniklerine başvuran hastalarda Klinefelter sendromu tanısı ekarte edilmelidir

Hastaların çoğu yenidoğan döneminde normal görünümde olmasına rağmen, her hangi bir klinik tabloya uymayan küçük anomalilerin sıklığı artmıştır (beşinci parmakta klinodaktili gibi) (65). Daha önce yapılan bir çalışmada; sekiz Klinefelter sendromlu hastanın dördünde beşinci parmakta klinodaktili tespit edilmiştir (66). Bu bebekler doğumda ortalama normal boy ve kiloda olurlar. Boy uzaması yaş artışıyla beraber normalin üzerinde artış gösterirken, baş çevresi



genellikle % 15-25 p arasında kalır. Boy artışı iki yaşından önce 30 p, sekiz yaşında 60 p'e ulaşır (63).

Bizim hastaların üçü prepubertal evredeydi ve her üç hastanın boyu literatürle uyumlu olarak 50-75 p aralığındaydı. Prepubertal bu üç hastanın birinde her iki el dördüncü ve beşinci parmağında klinodaktili vardı (% 33), birinin FSH ve LH değerleri normalin üzerinde ölçüldü (% 33), diğer hastanın ise gerilmiş penis boyu normalin altında ölçüldü ve ayrıca bu hastanın baş çevresi 3 p altında tespit edildi. Tüm prepubertal hastalarda uyarıcı fizik muayene ve laboratuvar bulguları olduğu söylenebilir.

Prepubertal ve pubertal yedi hastanın dördünde klinodaktili vardı (% 57). Bu anlamda klinodaktili Klinefelter sendromu açısından uyarıcı bir bulgu olmalıdır.

Boy artışı iki yaşından önce 30 p, sekiz yaşında 60 p ve onsekiz yaşında 75 p'e ulaşır. Boydaki bu artış en çok beş-sekiz yaşları arasında olur ve ortalama nihai boyları  $179,2 \pm 6,2$  cm'dir (63). Beş-sekiz yaşları arasında dramatik boy uzamasına eğilim olmasına rağmen, baş çevresi boyla orantısız olarak küçük kalmaktadır. Bu orantısızlığın nedeni bacak uzunluğundaki artış hızınının baş çevresinden fazla olmasıdır. Ortalama baş çevresi o yaş için olması gereken ortalama aralıkta olur (64).

Çalışmamızda puberte belirtileri başlamış tüm hastaların boyları genel olarak en az 50 p ve üzerindedir. Hastaların dördünün baş çevresi 50 p altındaydı, bu hastalardan birinin baş çevresi ise 3 p altında ölçüldü. Diğer üç hastanın baş çevre ölçümleri ise 50 p ve üzerindedir. Dört hastanın boya göre ağırlıkları 50 p altındayken diğer üç hastanın boya göre ağırlıkları ise 50 p ve üzerinde tespit edildi. Puberte belirtileri başlamış olan tüm hastaların boyları 169 cm ve üzerindedir. Ancak en büyük hastanın 15,5 yaşında olması ve tüm hastaların el bilek grafilerinde epifiz çekirdeklerinin açık olması dikkate alındığında hastaların nihai boylarının uzun olması ihtimal dâhilindedir. Bu nedenle Puberte döneminde erkek çocuklarda uzun boylu olma Klinefelter sendromu açısından değerlendirilmelidir.

Klinefelter sendromlu hastalar yüz ve vücut kıllanması bakımından önemli bir yelpazeye sahiptir, fakat çoğu hastada kıllanma azalmıştır veya hemen hemen yoktur (73). Bu hastalar değişik fenotipik özellikler gösterirler ve

yüz görünümünde bariz bir bozukluk olmadığından, genellikle diğer normal karyotipli erkek çocuklardan ayırt edilemezler. Küçük testis hacmi bu hastalarda tutarlı ve en önemli fizik muayene bulgusudur (70).

Çalışmamızda puberte belirtileri başlamış tüm hastaların yüz ve vücut kıllanması geriydi. Fizik muayenede yüz ve vucüt kıllanmasında gerilik Klinefelter sendromu açısından anlamlı olabilir.

Puberte döneminde hastaların hemen hemen yarısında değişik derecelerde bilateral ağrısız jinekomasti görülür. Jinekomasti varlığı, önikoid vücut yapısı ve seyrek vücut kıllanması değişkendir. Jinekomasti görülme sıklığı; % 56 ile % 88 gibi geniş bir aralıkta değişebilir. Bu farklı görülme aralığı, erkek memesini muayene ederken kullanılan palpasyon tekniğine bağlı olabilir (70). Bir çalışmada 178 Klinefelter hastasının 68'inde (% 38) jinekomasti tespit edilmiştir (67). Jinekomasti meme kanseri için predispozan bir faktördür (116).

Çalışmamızda puberte belirtileri başlamış dört hastanın üçünde (% 75) belirgin jinekomasti vardı ve bu durum her iki memede bilateral fibroduktal doku artışı şeklinde meme US raporlarıyla ile teyit edildi. Puberte döneminde ve ergenlikte erkek çocuklarda jinekomasti görülmesi halinde bu kişiler Klinefelter sendromu açısından değerlendirilmelidir. Tüm hastalar gelişebilecek meme patolojisi açısından Çocuk Endokrin Poliklinik takibine alındılar.

Uygun maskülinizasyonla beraber kas, kemik ve ikincil cinsiyet özelliklerin normal gelişimi normal testosteron düzeyine bağlıdır ve çoğu Klinefelter hastası hipogonadizm ve tipik önikoid vücut yapısı göstermektedir. Erken puberte döneminde testosteron desteği uygun sekonder cinsiyet özelliklerinin normal gelişimini sağlayabilir ve osteoporozu önleyerek yaşamın geç dönemlerine kadar uygun kemik kitle varlığını koruyabilir (117). Testosteron tedavisi aynı zamanda bilişsel fonksiyonları, dikkati ve kendine özgüveni olumlu etkiler (97).

Klinefelter'li erkeklerin oniki yaşına kadar FSH ve LH düzeyleri normaldir. Fakat ondört yaşından önce yükselmeye başlar, onüç-ondört yaşlarında çoğu Klinefelter sendromlu erkek önemli derecede artmış FSH, LH ve normalin altında testosteron düzeylerine sahiptir (50).

Çalışmamızdaki prepubertal üç hastadan ikisinin FSH ve LH düzeyleri normalken, bir hastanın ise FSH ve LH düzeyleri yüksekti. Pubertal hastaların

ise üçünün çalışılan FSH ve LH düzeyleri yüksek bulundu (% 75). Pubertal bir hastanın ise FSH ve LH düzeyleri normal sınırlarda ölçüldü.

Prepubertal tüm hastaların total testosteron düzeyleri normal olarak çalışılırken, pubertal dört hastadan ikisinin total testosteron düzeyi normalden düşük bulundu (% 50). Puberte dönemindeki erkek çocuklarda düşük testiküler hacimle birlikte FSH, LH ve testosteron düzeyindeki anormallikler cinsiyet kromozom bozukluğu açısından değerlendirilmelidir. Testosteron düzeyleri düşük olan pubertal hastalara Çocuk Endokrinoloji Kliniği tarafından endikasyon durumuna göre testosteron replasman tedavisi başlandı ve izleme alındı.

Hastaların penis boyu doğumda genellikle normaldir. Normalde term bir yenidoğanın ortalama gerilmiş penis uzunluğu 3,5 cm'dir (2,8-4,2). Bazı Klinefelter sendromlu çocuklar az gelişmiş penis bulguları gösterebilir (50).

Bu hastalar puberte ve sonrasında küçük sert testisler ve androjen eksikliğine bağlı değişik belirtilerle karakterizedir. Yapılan bir çalışmada mozaik ve mozaik olmayan 160 Klinefelter sendromlu hastanın testis hacimi ultrasonla ortalama 5,5 ml ölçülmüş ve 186 hastanın 118 'inde (% 63) hipogonadizm tespit edilmiştir (71).

Testisler başlangıçta hacim ve yapı olarak sağlamdır. Büyümeyle beraber normal yapı kaybolur. Testislerin hacimi 5 ml'e ulaşır, bazı vakalarda ise 10 ml'e kadar genişler ve daha sonra involüsyona uğrar. Yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi Klinefelter sendromlu hastalar puberte sonrası normalin altında testis hacimine ve en fazla 2,5 cm testis uzunluğuna sahiptirler (50).

Çalışmamızda prepubertal üç hastadan ikisinin gerilmiş penis boyu ve testis hacmi normaldi, diğer hastanın ise gerilmiş penis boyu ve testis hacmi normalin altında ölçüldü (% 33).

Pubertal tüm hastaların gerilmiş penis boyları normal olarak ölçülmesine rağmen testis hacimleri normalin altında ölçüldü ve testisler sert olarak palpe edildi (% 100). Puberte dönemi erkek çocuklarda düşük testiküler hacim ve testislerin sert yapıda palpe edilmesi Klinefelter sendromu açısından en önemli ve en tutarlı fizik muayene bulgusudur. Prepubertal ve pubertal birer hastanın

ereksiyon öyküsü yoktu. Diğer tüm hastaların ereksiyon öyküsü olmasına rağmen hiç bir hastanın ejakülasyon öyküsü yoktu.

Sağlıklı erkek nüfusunda MVP (mitral valv prolapsusu) görülme sıklığı yaklaşık olarak % 6'dır. Yapılan bir çalışmada 22 Klinefelter sendromlu hasta ekokardiyografik olarak incelenmiş ve 12 hastada (% 55) MVP tespit edilmiştir. MVP görülme sıklığı Klinefelter sendromlu hastalarda önemli derecede artmıştır. Bu nedenle Klinefelterli tüm hastalara ekokardiyografik değerlendirme önerilir (86).

Çalışmamızda Barr cismi pozitif tüm hastalar ekokardiyografik olarak değerlendirildi ve hiçbir hastada kardiyak patolojiye rastlanmadı. Ayrıca tüm hastaların tiroid fonksiyon testleri normaldi.

Toplumda taurodontism görülme sıklığı % 0,5-3 arasında değişir. Dişler fonksiyonel olmasına rağmen prone pozisyonundadır ve erken çürürler. Bu bozukluk Klinefelter sendromlu hastaların %40'ından fazlasında görülmekte ve her X kromozomu fazlalığında görülme sıklığı daha çok artmaktadır. Ağız inspeksiyonundan ziyade diş radyografileriyle tanı konulur (80)

Çalışmamızda taurodontism yönünden değerlendirilen dört hastanın dördünde de taurodontism tespit edildi.

Yapılan bir çalışmada baba yaşının 47,XXY bir gebelik ürünü oluşmasında bariz bir etkisinin olmadığı, fakat ileri anne yaşının 47,XXY gebelik ürünü oluşmasında önemli bir etkisinin olduğu ortaya konmuştur (49). Başka bir çalışmada 40 yaşındaki bir annenin Klinefelter sendromlu çocuğa sahip olma oranının 24 yaşındaki bir anneye göre 4 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (41).

Bizim çalışmada hastaların doğum sırasındaki ortalama anne yaşı 32,5 ve ortalama baba yaşı ise 40 olarak hesaplandı.

Klinefelterli çocuklarda; sinirlilik, olgunluk düzeyinde gerilik, aşırı utangaçlık veya saldırganlık olabilir ve antisosyal davranışlar sergileyebilirler. Prospektif bir çalışmada doğumda 47,XXY karyotipi saptanan bir grup çocukta hayatın ilk 5 yılında nispeten hafif sapmalar görülmüştür. Hiç birinde major

fiziksel, entellektüel veya emosyonel bozukluk gözlemlenmemiş. Bazıları aktif değilmiş, organize motor fonksiyonları ve dil fonksiyonları geriymiş. Problemlerin özellikle okula başlangıç döneminde belirgin hale geldiği görülmüştür. Bu çocuklarda sözel IQ biraz azalmakla beraber full-yelpaze IQ'ları normal olabilir. Sözel bilişsel defektler, okuma, heceleme ve matematikte başarısızlıklar sık görülür. Geç çocukluk dönemde çoğu hastada dil sorunlarına bağlı öğrenme güçlükleri bulunmasına rağmen ekseriyetle liseyi bitirirler (118).

Yaşları altı ile ondokuz arasında değişen toplam 51 Klinefelter sendromlu çocukla ilgili yapılan bir çalışmada; hastaların % 65'inde (33/51) konuşma bozukluğu, % 63'ünde (32/51) dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve %27'sinde (14/51) ise otistik bozukluk tespit edilmiştir (119).

Bizim çalışmada; Çocuk Psikiyatri Kliniği tarafından muayeneleri yapılan dört hastanın ikisinde (%50) dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, birinde anksiyete bozukluğu tespit edildi. Bir hasta ise psikiyatrik muayenesi normal olarak değerlendirildi. Ayrıca bu dört hastanın ikisinde hafif zekâ geriliği tespit edildi. Psikiyatrik muayeneleri yapılabilen tüm hastaların takvim yaşları muayene olmayı kabul etmeyen diğer hastalardan geriydi. Psikiyatrik muayenesi yapılamayan hastaların Çocuk Endokrin Kliniği tarafından başlanan androjen replasman tedavisine uyumsuzluk gösterdiğini, kontrollere gelmediklerini, ayrıca evde ve okulda agresif davranışlar sergilediğini, grup aktivitelerinden kaçındıklarını ve hastaneye bir daha gelmek istemediklerini öğrendik. Tedavinin başarılı olması için erken tanı konulması önemlidir.

### **Hangi durumlarda Klinefelter sendromu araştırılmalıdır?**

Klinefelter sendromlu hastaların prenatal tanı alma ihtimalleri tüm gebeliklere rutin amniosentez yapılmaması nedeniyle düşüktür (50).

Şüpheli tanı klinik bulguların birleştirilmesiyle düşünülebilir. Bu bulguların en önemlisi düşük testis hacimi ve testislerin sert yapıda palpe edilesidir (92). Fakat bu tipik belirti tüm vakalarda bulunmayabilir (43).

Bebeklik döneminde 47,XXY karyotipe sahip bir erkek nadir olarak hipospadias, küçük penis ya da inmemiş testis nedeniyle yapılan kromozom analizi sonucu tanı konulabilir (50). Yapılan bir yanak sürüntüsü çalışmasında

karyotip analiziyle doğrulanmış 7 bebeğe Klinefelter sendromu tanısı konulmuş ve bu hastaların 3'ünün testisleri anormal bir şekilde yumuşak ya da sert olarak palpe edilmiştir. Bu durum yenidoğanlara Klinefelter sendromu tanısı konulabileceğini göstermektedir (36).

Puberte öncesi erkeklerde tipik fizik muayene bulguları ortaya çıkmadığından Klinefelter sendromlu hastalar nadiren teşhis edilir. Bu yüzden erkek çocuklarda konuşma ve dil defektleri, öğrenme problemleri, davranış bozuklukları, küçük testisler, jinekomasti, infertilite ve uzun kollar-bacaklar olması durumunda hekim kuvvetle Klinefelter tanısı düşünülmelidir (50).

Erkek çocuklarda öğrenme güçlükleri, dil sorunları, dikkat eksikliği, psikososyal problemler, küçük testisler ve infertilite olması durumunda kromozom analizi endikasyonu vardır (37).

Tüm okul çağı erkek çocukları tam fizik muayenenin bir parçası olarak testisleri palpe edilmelidir. Öğrenme problemleri ve arkadaşlarıyla sorunlu olan erkek çocuklara dikkat edilmelidir. 4 ml'den küçük testis hacimi, jinekomasti, taurodontizm, puberte sonrası boy uzunluğunun 184 cm'den fazla olması, uzun kollar ve bacaklar Klinefelter tanısında önemli ipuçlarıdır. Hormon düzeyleri normal olabilir, bu belirtilerden herhangi biri varsa venöz kanda karyotip analizi yapılmalıdır, ancak mozaik bireylerde sonuçlar negatif olabilir (120).

Hipogonadizmle ilişkili halsizlik, yorgunluk, jinekomasti, kısırlık, erektil disfonksiyon ve osteoporoz, küçük testisler, düşük testosteron düzeyi, artmış FSH ve LH düzeyleri genellikle Klinefelter sendromu tanısını düşündürür (120).

Kısaca prepubertal dönemdeki erkek çocuklarda; hipospadias, küçük penis, inmemiş testis, düşük testis hacmi ve testislerin anormal bir şekilde yumuşak ya da sert palpe edilmesi, klinodaktili gibi minör vucüt anomalileri, dil defektleri, öğrenme problemleri ve davranış bozuklukları Klinefelter sendromu açısından değerlendirilmelidir.

Puberte dönemindeki erkek çocuklarda ise; fizik muayenede yüz ve vucut kıllanmasında gerilik, uzun boyluluk ve boyla orantısız nispeten küçük baş çevresi, daralmış omuz yapısı ve geniş kalça görünümü, jinekomasti, küçük testis hacmi ve testislerin sert olarak palpe edilmesi, erektil disfonksiyon öyküsünün olması uyarıcı olmalıdır. Ayrıca dil ve öğrenme problemleri, davranış

bozuklukları, laboratuvar tetkiklerinde artmış FSH ve LH düzeyleri, düşük testosteron düzeyi ve buna bağlı halsizlik ve yorgunluk gibi belirti ve bulgular Klinefelter sendromu açısından değerlendirilmelidir.

### **Erken tanı önemli mi?**

Puberte başında hastaların % 80'inde serum testosteron düzeyi düşüktür (5). Testosteron düzeyi düşük hastalarda yaşam boyu yerine koyma tedavi endikasyonu vardır ve androjen eksikliğine bağlı komplikasyonlardan korunmak için tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır (6). Erken tanı ve tedavi oluşabilecek ciddi neticeleri önler ve yaşam kalitesini önemli derecede düzeltebilir. Erken yerine koyma tedavisi maskülinizasyon, güç, libido, kemik mineral dansitesi ve vücutta kıllanma artışıyla sonuçlanır (6).

Klinefelter sendromlu hastalarda görülen psikiyatrik, davranış ve/veya öğrenme problemlerinin sıklığı genel nüfusa oranla 4-6 kat daha fazladır. Bu tip problemlerin artmış görülme riski nedeniyle özellikle tanı almamış hastaların tedavi edilememeleri önemli bir problemdir (11). Tedavi edilebilen pek çok gelişimsel, davranışsal ve emosyonel problemlerin bu hastalarda görülmesi nedeniyle erken tanı konulması önemlidir (12).

Yaygın gelişimsel bozukluk (YGB); erken çocukluk döneminde başlayan sosyal beceri, dil gelişimi ve davranış alanında uygun gelişememe veya kaybın olduğu bir grup nöropsikiyatrik bozukluktur. Klinefelter sendromlu çocuklarda beyin MRG görüntüleme çalışmaları amigdala yapısal anormallikler olduğunu göstermektedir. Amigdala duyuların ifade edilmesi, anlaşılması ve sosyal ilişkilerin düzenlenmesinde büyük rol oynamaktadır. Amigdalanın yapısal ve işlevsel özellikleriyle cinsiyet kromozom bozuklukları arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma göz önüne alındığında Klinefelter sendromu-otistik bozukluk-X kromozomu ilişkisi kuramı güçlenmektedir. Özellikle atipik klinik özellikler gösteren YGB olgularında Klinefelter sendromu açısından genetik inceleme yapılması ve buna yönelik tedavi yaklaşımlarının uygulanması önemlidir (121).

Çalışmamızda takvim yaşı küçük hastaların tedaviye uyum sağladığını ve düzenli poliklinik kontrollerine geldiğini, daha büyük hastaların ise psikiyatrik muayeneyi reddetmenin yanısıra, önerilen diğer medikal tedavileri

uygulamadığını ve kontrollere gelmediğini gözlemledik. Bu durum tedavi başarısı için hastalara erken dönemde tanı konulması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Klinefelterli çocukların bir çocuk psikiyatristi tarafından muayene edilmesi, onları çevresel olumsuz etkilere karşı koruyabilir ve gerekli tedavinin gecikmesini önleyebilir. Bilişsel, davranış ve konuşma problemleri için. psikiyatrik muayenenin tercihen 10 yaşından önce yapılması tavsiye edilmektedir (119).

Erken dönemde bariz germ hücre deplesyonu nedeniyle genç Klinefelter sendromlu hastalarda sperm bulunma olasılığı ileri yaşta olanlara göre daha fazladır. Bu nedenle erken tanı konulmuş Klinefelter sendromlu hastalarda daha sonra yardımcı üreme teknikleriyle sağlanacak fertilité için erken sperm dondurulması imkânı vardır (42). Klinefelter sendromlu erkeklerin % 97'den fazlası infertildir ve bu nedenle Klinefelter sendromu tanısı almış çocuklarda sperm dondurulması düşünölmelidir (3).

Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler, fertilité potansiyeli olan hastalarda geleceğe yönelik plan yapmayı da gerekli kılmıştır. Ichioka ve arkadaşları 2006'da daha önce ejakölat spermi ile İVF/ ICSI uygulanmış ve çocuk sahibi olmuş Klinefelter sendromlu bir hastada aradan 2 yıl geçtikten sonra azospermi geliştiğı ve TESE'den elde edilen spermle İVF/ ICSI ile gebelik sağlanamadığını gösteren bir olgu sundular. Damani ve arkadaşları spermatogenezisin pubertenin diğér bulgularından daha önce başladığını ve sperm korunması için Tanner evre v'in beklenmesinin gerekli olmadığını bildirmişlerdir. Bu konuda yapılmış çalışmalar bu hastalardaki progresif sperm kaybı nedeniyle sperm bulunma ve dondurulma işlemleri için erken davranılmasını önermektedir (122).

Klinefelter sendromlu kişilerin çocuklarında genetik anomali riski ile ilgili yapılan bir çalışmada; bu hastaların mayoz ürünleri FISH ile incelenmiş ve mozaik olanların % 2,2'sinde, mozaik olmayanların ise % 2,6-21,7'sinde spermelerde hiperploidi saptanmıştır. Ayrıca otozomal bozukluklar kontrol gruplarından daha yüksek bulunmuştur. Ancak mevcut bilgilere göre bugüne kadar yardımcı üreme teknikleriyle çocuk sahibi olmuş erkeğın klinefelterli



olduğu 60 çiftin çocuklarında genetik anomaliye hiç rastlanmamıştır. Yine de hiperploid spermatozoa üretme olasılığı yüksek olduğundan bu hastaların İVF/ICSI uygulamalarında PGD (preimplantation genetic diagnosis) yapılması, olanaklar yetersiz ise amniyosentez ve karyotip analizi yapılması önerilmektedir (10).

Meme kanseri 93 erkekle ilgili yapılmış geriye dönük bir çalışmada bunların % 7,5'nin Klinefelter sendromlu kişiler olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalarda meme kanseri görülme riski normal karyotipteki erkeklere göre 50 kat daha fazladır. Jinekomasti meme kanseri için predispozan bir faktördür. Rutin mammografi önerilmemekle beraber bu hastalar kendi kendine meme muayenesi yapmalıdırlar. Ekstragonadal germ hücre tümörleri nadir görülmesine rağmen Klinefelterli hastalarda görülme sıklıkları artmıştır. Mediastinal germ hücre tümörleri riski 67 kat artmıştır. Artmış gonadotropin düzeyleri germ hücre transformasyonuna neden olmaktadır (116). Klinefelter sendromuyla ilişkili tümörlerde artmış risk nedeniyle hastaların malinite açısından takibi için erken tanı konması önemlidir.

Yapılan başka çalışmalarda; obezite, glikoz intoleransı ve diyabetes mellitus görülme sıklığında artış olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca tiroid hastalıkları, peptik ülser, pulmoner amfizem, venöz tromboembolik hastalıklar ve osteoporoz sıklığında genel popülasyona göre artış olduğu tespit edilmiştir. Danimarka'da 832 Klinefelter sendromlu hasta ile ilgili yapılmış bir cohort çalışmasında % 10,7 oranında konjenital malformasyonlar, % 3,7 oranında psikiyatrik bozukluklar, % 3,2 oranında ise endokrin ve metabolik bozukluklar tespit edilmiştir (123). Bu çalışmada da görüldüğü gibi Klinefelter sendromu önemli bir morbiditeye sahiptir ve erken teşhis edilmesi durumunda yapılacak tedavilerle ilgili görülebilecek bazı problemler önlenabilir.

Androjen replasman tedavisinin başlayacağı 11-12 yaşından önce hastalara tanı konulması önemlidir.

### **Klinefelter sendromu tanı konma oranı yeterli mi? Tarama gerekli mi?**

Bu hastaların çoğu hayatları boyunca tanı almamaktadır. Yapılan bir çalışmada klinefelter sendromlu hastaların %10'unun prenatal, % 26'sının

hipogonadizm, jinekomasti ya da infertilite nedenleriyle çocukluk ya da ergenlik döneminde tanı aldığı, % 64'ünün ise hayatları boyunca hiç tanı almadıkları tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada ise tüm vakaların yaklaşık % 75'inin tanı almadığı bildirilmiştir (4).

Danimarka'da Klinefelter sendromu tanı konma oranının tüm hastaların sadece 1/4'ünü oluşturduğu ve sekonder cinsiyet özelliklerinin belirgin hale geldiği 10-14 yaşları arasında tanı alan hastaların tüm Klinefelterli hastaların % 10'undan daha az olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada neonatal rutin kromozom analizi yapılmasının sadece Klinefelter sendromlu hastalar için değil aynı zamanda erken tedavi gerektiren diğer sendromların tanısı için de yol gösterici ve faydalı olacağı ancak pahalı bir işlem olduğu belirtilmiştir (41).

Yapılan bir çalışmada birincil ya da ikincil sağlık merkezlerine başvuran hastaların % 60'ında Klinefelter sendromu ön tanısı düşünülmeyişi tespit edilmiştir (42).

Klinefelter sendromu önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmasına rağmen tanı konma oranının düşük olduğu görülmektedir. Öte yandan erken tanı ve tedavi yaklaşımları bu hastalarda birçok sorunu önceden önleyebilmekte ya da zamanında müdahaleye olanak sağlamaktadır. Tanı koymada Barr cismi analizinin önemli bir tetkik olduğunu düşünmekteyiz. Yapılan bir çalışmada Barr cismi analizinin sadece hızlı sonuç vermekle kalmadığı aynı zamanda %95 gibi çok iyi bir spesifite ve % 82 gibi tatmin edici bir sensitivitesinin olduğu belirtilmiştir. Bir başka çalışmada sensitivitesi % 97 olarak rapor edilmiştir (93). Barr cismi analizi yönteminin basit, ucuz, etkili ve 10 dakika içinde sonuç veren bir yöntem olmasına rağmen günümüzde bazı Androloji merkezleri dışında sık kullanılmadığı ve unutulduğu görülmektedir.

Özetle; Klinefelter sendromu tanı konma oranının düşük olması ve androjen replasman tedavisinin başlayacağı 11-12 yaşından önce bu hastalara tanı konma gerekliliği, erkek nüfusuna yönelik önceden bir tarama yapılması ihtiyacını ortaya koymaktadır. Bu amaçla daha çok hastaya tanı koyabilmek ve bu hastalarda gelişebilecek komplikasyonları önleyebilmek için tüm erkek nüfusunu 11-12 yaşından önce Barr cismi analiziyle değerlendirmenin faydalı olacağına inanıyoruz.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Malatya'da ilköğretim öğrencisi 8-15 yaş erkek çocuklarda bukkal smear yöntemiyle KS sıklığı 1/500 (8/4000) olarak tespit edildi.

2. Barr cismi pozitif tespit edilen tüm hastaların venöz kanda kromozom analizleri 47,XXY olarak rapor edildi.

3. Çalışmada yalancı Barr cismi pozitifliğine rastlanmadı.

4. Literatürde 47,XXY karyotipin tüm Klinefelter sendromlu hastaların % 80'ini oluşturduğu göz önüne alındığında Malatya'daki Klinefelter sendromu prevalansının daha fazla olduğu söylenebilir.

5. Hastaların üçü prepubertal ve dördü ise pubertal evredeydi (bir hasta ise kromozom analizi dışında muayene olmayı ve tetkik yaptırmayı kabul etmediğinden değerlendirilemedi).

6. Hiçbir hastada inmemiş testis ya da hipospadiasis öyküsü yoktu.

7. İki hasta puberte evre 5 olmasına rağmen hiçbir hastada ejakülasyon öyküsü yoktu.

8. Hastalardan biri obezdi ve ağırlık p'i >97 idi. Diğer hastaların ağırlık p'leri 3-90 aralığındaydı.

9. Tüm hastaların boy uzunlukları 50 p ve üzerindeydi. Üst/alt segment oranları ve kulaç-boy farkı ölçümleri normal sınırlardaydı.

10. Dört hastanın baş çevresi ölçümleri 50 p altındaydı. Diğer üç hastanın ise 50 p ve üzerindeydi.

11. Prepubertal ve pubertal tüm hastaların yüz ve vücut kıllanmasında gerilik vardı.

12. Minör vücut anomalileri açısından yedi hastanın dördünde el ya da ayak parmaklarında klinodaktili vardı.

13. Diş muayeneleri yapılan dört hastanın dördünde taurodontizm vardı.

14. Puberte belirtileri başlamış dört hastanın üçünde bilateral jinekomasti vardı.

15. Prepubertal ve pubertal tüm hastaların gerilmiş penis boyları normal olarak ölçüldü. Prepubertal iki hastanın testis hacmi normal ölçülmesine rağmen bir hastanın testis hacmi normalden düşük bulundu. Pubertal tüm hastaların testis hacimleri normalin altında ölçüldü ve testisler muayenede sert olarak palpe edildi.

16. Prepubertal üç hastadan ikisinin FSH ve LH düzeyleri normal olarak çalışıldı, bir hastanın ise FSH ve LH düzeyleri yüksek bulundu. Pubertal dört hastadan üçünün çalışılan FSH ve LH değerleri yüksek bulundu. Diğer hastanın ise FSH ve LH düzeyi normal olarak çalışıldı. Prepubertal hastaların total testosteron düzeyleri normal olarak çalışılırken, pubertal dört hastadan ikisinin total testosteron düzeyleri normalden düşük bulundu.

17. Toplam altı hastanın boy yaşı, takvim yaşı ve kemik yaşından ileriydi.

18. Tüm hastalarının ekokardiyografik değerlendirmeleri ve TFT sonuçları normaldi.

19. Klinefelter sendromlu hastalara tanı konma oranı oldukça düşüktür. Hormon replasman tedavisi, psikiyatrik bozuklukların tedavisi ve infertilite tedavisi için 11-12 yaşından önce tanı konma gerekliliği nedeniyle erkek popülasyonun 11-12 yaşından önce Barr cismi analizi ile taramanın faydalı olacağına inanıyoruz.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Malatya merkez İlköğretim öğrencisi 8-15 yaş erkek çocuklarda bukkal smear yöntemiyle Klinefelter sendromu görülme sıklığını tespit etmeyi ve bu hastaların tedavileri konusunda ailelere yardımcı olmayı amaçladık. Büyük kısmı yaşamları boyunca tanı almayan bu hastaların erken teşhis ve tedavisi, gelişebilecek önemli problemleri önceden önleyebilmekte ya da zamanında müdahaleye olanak sağlamaktadır. Bunun için günümüzde pek kullanılmayan ve unutulmuş yanak sürüntüsünde Barr cismi analizinin; hızlı, ucuz ve etkili bir yöntem olduğunu hatırlatmayı ve gelecekte tarama amaçlı kullanılabilmesine ilişkin tartışma zemini oluşturmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışma Nisan 2008 tarihinde Malatya merkezinde yapıldı. Farklı semtlerde yer alan 11 ilköğretim okulunda okuyan toplam 4000 erkek öğrenci çalışmaya alındı. Her okuldan en fazla 400 erkek öğrenci olmak üzere, fiziksel özellikleri dikkate alınmaksızın rastgele yanak sürüntü örnekleri alındı. Alınan sürüntü örnekleri uygun boyama işlemi sonrası mikroskopta incelendi ve Barr cismi pozitif tespit edilen hastalardan ailelerin onayıyla venöz kan örnekleri alınarak GTG bantlama tekniğiyle kromozom analizleri çalışıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 4000 erkek öğrenciden 8'inin yanak sürüntü örneğinde Barr cismi pozitif. Barr cismi pozitif tüm hastaların kromozom analizleri 47,XXY olarak rapor edildi. Malatya'da 8-15 yaş erkek öğrencilerde bukkal smear yöntemiyle KS görülme sıklığı 1/500 olarak tespit edildi.

**Sonuç:** Malatya'da bukkal smear yöntemiyle ilköğretim öğrencisi 8-15 yaş erkek çocuklarda 47,XXY görülme sıklığı 1/500 olarak tespit edilmesine

rağmen bazı Klinefelter varyantlarının zekâ geriliği nedeniyle belki de okula gidememesi ve ayrıca tespit edilemeyen bazı Klinefelter mozaiklerinin de olduğu düşünülürse Malatya'da Klinefelter sendromu görülme sıklığının daha fazla olduğu söylenebilir. Tanı konma oranının düşüklüğü nedeniyle tüm erkek nüfusunu 11-12 yaşından önce Barr cismi analiziyle taramanın faydalı olacağını düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Klinefelter sendromu, 47,XXY, Barr cismi, infertilite.

## SUMMARY

**Aim:** To determine the frequency of Klinefelter Syndrome with buccal smear method at 8-15 years old elementary school boys in Malatya and help their family about the treatment. Early treatment of those patients whose major part can not be diagnosed can prevent serious problems or make the interference possible. Therefore, we aimed to remind the forgotten and unused Barr body analysis method which is rapid, cheap and effective and to discuss to usability of Barr body analysis as a screening procedure.

**Materials and methods:** Study was performed in April 2008 at Malatya centrum. 4000 elementary school student whose schools were in different parts of the city was obtained. Buccal smear samples were taken from 400 students per school and no physical features were considered. Buccal smear samples were checked with microscope after appropriate painting method. With family approvals, the venous blood samples of the patients, whose smear was positive for Barr body, collected and chromosome analysis was done with GTG banding technique

**Results:** Eight of 4000 school boys' smear sample were positive for Barr body. The chromosome analysis of these eight patients was reported as 47 XXY. The frequency of KS was 1/500 between 1-15 years school boys in Malatya.

**Conclusion:** Although KS frequency that was established by buccal smear method was 1/500 in Malatya, when we think non detectable Klinefelter mosaics and the children who can not be able to go school because of mental retardation, we can say that Klinefelter Syndrome frequency is higher than our

determination. Because of the low diagnosis rates, we consider screening all the male population before 11-12 ages with Barr body analysis.

**Key words:** Klinefelter syndrome, 47, XXY, Barr body, infertility.



## 9. KAYNAKLAR

1. **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.
2. **Jacobs PA, Strong JA.** A case of human intersexuality having a possible XXY, sex- determining mechanism. *Nature*. 1959;183:302-303
3. **Darius A. Paduch, Ronnie G. Fine, Alexander Bolyakov ve ark.** New concepts in Klinefelter syndrome, *Current Opinion in Urology* 2008, 18: 621–627
4. **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.
5. **Salbenblatt JA, Bender BG, Puck MH ve ark.** Pituitary-gonadal function in Klinefelter syndrome before and during puberty. *Pediatr Res* 1985; 19: 82–86.
6. **Nieschlag E, Behre HM.** Clinical uses of testosterone in hypogonadism and other conditions. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, eds. *Testosterone: action, deficiency, substitution*, 3rd edn. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2004: 375–404.
7. **Laron Z, Dickerman Z, Zamir R ve ark.** Paternity in Klinefelter's syndrome: a case report. *Arch Androl* 1982; 8: 149–151.
8. **Terzoli G, Lattata F, Lobbiani A.** Fertility in a 47,XXY patient: Assessment of biological paternity by deoxyribonucleic acid fingerprinting. *Fertil Steril* 1992; 58: 821–22.
9. **Anne M. Wikström Leo Dunkel,** Testicular Function in Klinefelter Syndrome *Horm Res* 2008; 69: 317–326

10. **Damani MN, Mittal R. Oates RD.** Testicular tissue extraction in a young male with 47,XXY Klinefelter's syndrome: potential strategy for preservation of fertility. *Fertil Steril* 2001; 76: 1054–56.
11. **MacLean N, Mitchell JM, Harnden DG ve ark.** A survey of sex chromosome abnormalities among 4,514 mental defectives. *Lancet*. 1962; 1: 293-296.
12. **Miquel W. Mandoki, Gayla S.Sumner,** Klinefelter syndrome: The Need for early identification and treatment, *Clinical Pediatrics* (1991) Vol. 30, No. 3, 161-164
13. **Joan K Morris, Eva Alberman, Claire Scott ve ark.** Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? *European Journal of Human Genetics* (2008) 16, 163–170
14. **Tezcan S.** Toplum taramaları. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21(2): 141-150
15. **Beaglehole R, Bonita R, Kjellström L,** *Basic Epidemiology* W.H.O Geneva 1993; 93-96
16. **Freenberg RS.** *Medical Epidemiology.* Appleton and Lange 1993; 58-67
17. **Roberts CJ.** *Epidemiology for Clinicians* 1st ed.Pitman Medical, London. 1978; 81-101
18. **American Academy of Pediatrics Committee on Genetics.** Newborn Screening Fact Sheets. *Pediatrics* 1989; (83): 449-464
19. **American Academy of Pediatrics Committee on Practice and Ambulatory Medicine:** Recommendations for preventive periodic health care. *Pediatrics* 2000; (105): 645-646
20. **Brawn J, Buxton M.** The economic perspective. *Br. Med Bull* 1998; (54): 993-1009
21. **Yalçın SS, Yurdakök K.** Sağlam çocuk merkezinde taramalar. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21 (2): 194-213
22. **Brawn ER,** *Clinic Perinatology.* Metabolic screening. 1998; (25); 371-388
23. **Bersinger NA, Noble P, Nicolaidis KH.** First-trimester maternal serum PAPP-A, SP1 and M-CSF levels in normal and trisomic twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2003 Feb 23: 157-62
24. **Haddow JE, Palomaki GE. Knight GJ. ve ark.** Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. *N Kngl J Med*; 1992, 327: 588-93,

25. **Prof. Dr. Peyami Cinaz** Klinik Pediatri, 2003; 2 (2): 59-63.
26. **American Academic of Pediatrics Section on Endocrinology and Committe on Genetics and American Association Committe on Public Health.** Newborn screening for congenital hypotiroidism: Recommended guidelines. Pediatrics 1993; (91): 1203-1209
27. **Tokatlı A.** Galaktozemi taraması. Katkı Pediatri Dergisi 2000; (21): 214-223
28. **Osborn LM. Thomas GD. Levis RF. ve ark.** Pediatri Kitabı. Yenidoğan genitoüriner sistem anormalikleri 2007; 1352-1363
29. **Ranieri E, Levis BD, Gryall GR ve ark.** Neonatan screening for cystic fibrozis using immunoreactive trypsinogen an direct gene analysis: Four years. Experience. BMJ. 1994; (108): 1469-1472
30. **Halil Doğruel, Hakan Atalar, Osman Yüksel ve ark.** Türkiye’de Gelişimsel Kalça Displazisi sıklığının ve tarama programlarının değerlendirilmesi. Turkiye Klinikleri J. Med. Sci. 2008, 28: 357-360
31. **Juttman RE, Hess J, Looman CWN ve ark.** Screening for congenital heart malformation in child health centers. İnmt J. Epidemiology 1998; (27): 989-994
32. **American Academy of Pediatrics.** Tasc Forse on Newborn an Infant Hearing. Newborn an infant hearing loss: Detection and intervention. Pediatrics 1999; (103): 527-530
33. **Kavuncuoğlu S, Özbek S, Akın L ve ark.** Yenidoğanlarda biyotidinaz enzim eksikliği tarama sonuçları. Jinekoloji Obstetrik Pediatri Dergisi 2005; 11 (2):100-102
34. **Dr.Ufuk Beyazova** Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006, 2 (2): 4-11
35. **C. Alvin Poulsen, Adelina de Souza, Takayuki Yoshizumi ve ark.** Results of a buccal smear survey in noninstitutionalized adult males. J.Clin. Endocr. 1964, 24: 1182-1187
36. **Jerome S. Harris, Richard H. Heller,** The Detection of Klinefelter’s Syndrome at birth, abstrac, Clinical Pediatrics, 1974, Vol. 13, No. 7, 581-585
37. **Jeannie Visootsak, John M Graham,** Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies, Orphanet Journal of Rare Diseases 2006, 1: 42

38. **Plunkett ER, Barr ML.** Testicular dysgenesis affecting the seminiferous tubules principally, with chromatinpositive nuclei. *Lancet*. 1956;2: 853-854.
39. **Schwartz ID, Root AW.** The Klinefelter syndrome of testicular dysgenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1991;20: 153-163.
40. **Pasqualini RQ, Vidal G, Burr GE.** Psychopathology of Klinefelter's syndrome-review of thirty-one cases. *Lancet*. 1957;2: 164-167.
41. **Anders Bojesen, Svend Juul ve Claus Hojbjerg Gravholt,** Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome: A National Registry Study, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003, 88 (2): 622–626
42. **Axel Kamischke, Arthur Baumgardt, Jurgen Horst ve ark.** Clinical and Diagnostic Features of Patients With Suspected, Klinefelter Syndrome, *Journal of Andrology*, 2003, Vol. 24; 41-48
43. **Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M ve ark.** Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364: 273–283.
44. **Hiroshi Okada, Hitoshi Fujioka, Noboru Tatsumi ve ark.** Klinefelter's syndrome in the male infertility clinic, *Human Reproduction* 1999, vol.14 no.4 pp.946–952
45. **Linden MG, Bender BG, Robinson A.** Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. *Pediatrics*. 1995; 96: 672-682.
46. **Cammarata M, Di Simone PD, Graziano L ve ark.** Letter to the editor: 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
47. **Peet J, Weaver DD, Vance GH.** 49,XXXXY: a distinct phenotype. Three new cases and review. *J Med Genet*. 1998; 35: 420-424.
48. **Thomas NS, Hassold TJ.** Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 309–17.
49. **Jacobs PA, Hassold TJ, Whittington E. ve ark.** Klinefelter's syndrome: an analysis of the origin of the additional sex chromosome using molecular probes. *Ann Hum Genet*. 1988; 52: 93-109.
50. **Visootsak J, Aylstock M, Graham JM,** Klinefelter syndrome and its variants: An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 2001; 40: 639–651

- 51 **Lue Y, Rao PN, Sinha Hikim AP, ve ark.** XXY male mice: an experimental model for Klinefelter syndrome. *Endocrinology* 2001; 142: 1461–70.
- 52 **Ferguson-Smith MA.** The prepubertal testicular lesion in chromatin-positive Klinefelter's syndrome (primary microorchidism) as seen in mentally handicapped children. *Lancet* 1959; 1: 219.
- 53 **Hunt PA, Worthman C, Levinson H ve ark.** Germ cell loss in the XXY male mouse: altered X-chromosome dosage affects prenatal development. *Mol Reprod Dev* 1998; 49: 101–11.
- 54 **Westlander G, Ekerhovd E, Granberg S ve ark.** Testicular ultrasonography and extended chromosome analysis in men with nonmosaic Klinefelter syndrome: a prospective study of possible predictive factors for successful sperm recovery. *Fertil Steril* 2001; 75: 1102–05.
- 55 **Bergère M, Wainer R, Nataf V. ve ark.** Biopsied testis cells of four 47,XXY patients: fluorescence in-situ hybridisation and ICSI results. *Hum Reprod* 2002; 17: 32–37.
- 56 **Kaplan H, Aspillaga M, Shelley TF ve ark.** Possible fertility in Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1963; 1: 506.
- 57 **Skakkebaek NF, Philip J, Hammen R.** Meiotic chromosomes in Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1969; 2: 1075–76.
- 58 **Rajendra BR, Lee ML, Amorosa L ve ark.** Study of mitosis, meiosis, histology and scanning electron microscopic details of spermatogenesis in an infertile male with probable 46,XY/47,XXY germinal mosaicism. *Am J Med Genet* 1981; 10: 119–31.
- 59 **Cozzi J, Chevret E, Rousseaux S. ve ark.** Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. *Hum Genet* 1994; 93: 32–34.
- 60 **Chevret E, Rousseaux S, Monteil M. ve ark.** Increased incidence of hyperaploid 24,XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. *Hum Genet* 1996; 97: 171–75.
- 61 **Foresta C, Galeazzi C, Bettella A ve ark.** Analysis of meiosis in intratesticular germ cells from subjects affected by classic Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3807–10.
- 62 **Hickey T, Chandy A, Norman RJ.** The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 161–65.

63. **Stewart DA, Bailey JD, Netley CT ve ark.** Growth, development, and behavioral outcome from mid-adolescence to adulthood in subjects with chromosome aneuploidy: the Toronto study. In: Evans JA, Hamerton JL, eds. *Children and Young Adults with Sex Chromosome Aneuploidy*. New York: Wiley-Liss, for the March of Dimes Birth Defects Foundation. Birth Defects: Original Article Series. 1991; 26: 131-188.
64. **Schibler D, Brook CG, Kind HP ve ark.** Growth and body proportions in 54 boys and men with Klinefelter's syndrome. *Helv Paediat Acta*. 1974; 29: 325-333.
65. **Hall J.** Structural: bone and joint anomalies. Presented at the NIH conference-Expanding the Phenotype and Identifying New Research Directions, Bethesda, Maryland, Aug. 28, 2000.
66. **Judith L. Ross, Carole Samango-Sprouse, Najiba Lahlou ve ark** Early Androgen Deficiency in Infants and Young Boys with 47,XXY Klinefelter Syndrome, *Horm Res* 2005; 64: 39–45
67. **Ratcliffe S.** Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalites. *Arch Dis Child*. 1999; 80: 192-195.
68. **Robinson A, Bender B, Linden MG.** Summary of clinical findings in children and young adults with sex chromosome anomalies. In: Evans JA, Hamerton JL, eds. *Children and Young Adults with Sex Chromosome Aneuploidy*. New York: Wiley-Liss, for the March of Dimes Birth Defect Foundation. Birth Defects: Original Article Series. 1991; 26: 225-228.
69. **Friedrich U, Dalby M, Staehelin Jensen T ve ark.** Chromosomal studies of children with developmental language retardation. *Dev Med Child Neurol*.1982; 24: 645-652.
70. **Paulsen CA, Gordon DL, Carpenter RW ve ark.** Klinefelter's syndrome and its variants: a hormonal and chromosomal study. *Rec Prog Horm Res*. 1968; 24: 321-363.
71. **Nieschlag E, Behre HM, Meschede D ve ark.** Disorders at the testicular level. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, eds. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*, 2nd edn. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000: 143–76.
72. **Varrel J.** Effects of X chromosome on size and shape of body: an anthropometric investigation in 47,XXY males. *Am J Phys Anthropol* 1984; 64: 233–42.
73. **Ratcliff SG, Bancroft J, Axworthy D ve ark.** Klinefelter's syndrome in adolescence. *Arch Dis Child*. 1982; 57: 6-12.
74. **Rovet J, Netley C, Keenan M ve ark.** The psychoeducational profile of boys with Klinefelter syndrome. *Learn Disabil*. 1996; 29: 180-196.

75. **Graham JM, Bashin AS, Stark RE ve ark.** Oral and written language abilities of XXY boys: implications for anticipatory guidance. *Pediatrics*. 1988; 81: 795-806.
76. **Rovet J, Netley C, Bailey J ve ark.** Intelligence and achievement in children with extra X aneuploidy: a longitudinal perspective. *Am J Med Genet*. 1995; 60: 356-363.
77. **Robinson A, Bender BG, Linden MG ve ark.** Sex chromosome aneuploidy: the Denver prospective study. In: Evans JA, Hamerton JL, eds. *Children and Young Adults with Sex Chromosome Aneuploidy*. New York: Wiley-Liss, for the March of Dimes Birth Defects Foundation. *Birth Defects: Original Article Series*. 1991; 26: 59-115.
78. **Bender BG, Harmon RJ, Linden MG ve ark.** Psychosocial competence of unselected young adults with sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet*. 1999; 88: 200-206.
79. **Geschwind DH, Boone KB, Miller BL ve ark.** Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000; 6: 107–116.
80. **Jorgenson RJ.** The conditions manifesting taurodontism. *Am J Med Genet*. 1982; 11: 435-442.
81. **Rana Nalcacı, Sebahat Gorgun, Muge Karakaya,** Türk Toplumunda Taurodontizm Görülme Sıklığının, Araştırılması, *T Klin Dis Hek Bil* 2000, 6: 178-182
82. **Griesemer DA.** Clinical conferences at the Johns Hopkins Hospital: Klinefelter syndrome and breast cancer. *Johns Hopkins Medj* 1976; 138: 102-108.
83. **Hasle H, Mellemgaard A, Nielsen J.** Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *BrJ CA*. 1995; 71: 416-420.
84. **Muller J, Skakkebaek N.** Gonadal malignancy in individuals with sex chromosome anomalies. In: Evans JA, Hamerton JL, eds. *Children and Young Adults with Sex Chromosome Aneuploidy*. New York: Wiley-Liss, for the March of Dimes Birth Defects Foundation. *Birth Defects: Original Article Series*. 1991; 26: 247-255.
85. **Kocar IH, Yesilova Z, Ozata M ve ark.** The effect of testosterone replacement treatment on immunological features of patients with Klinefelter's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2000; 121: 448-452.
86. **Fricke GR, Mattern HJ, Scheveikert HU ve ark** Klinefelter syndrome and MVP, an echocardiographic study in twenty-two patients: *Biomed Pharmacother*. 1984; 38 (2): 88-97

87. **Campbell WA, Price WH.** Venous thromboembolic disease in Klinefelter's syndrome. *Clin Genet.* 1981; 19: 275-280.
88. **Giagulli VA, Vermeulen A.** Leydig cell function in infertile men with idiopathic oligospermic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66: 62-67.
89. **World Health Organization (WHO)** laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interactions. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1999.
90. **Warwick MM, Doody GA, Lawrie SM ve ark.** Volumetric magnetic resonance imaging study of the brain in subjects with sex chromosome aneuploidies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 66: 628-632.
91. **Patwardhan AJ, Eliez S, Bender B ve ark.** Brain morphology in Klinefelter syndrome-extra X chromosome and testosterone supplementation. *Neurology.*2000; 54: 2218-2223
92. **Ratcliff SG, Butler GE, Jones M.** Edinburgh study of growth and development of children with sex chromosome abnormalities. In: Evans JA, Hamerton JL, eds. *Children and Young Adults with Sex Chromosome Aneuploidy.* New York: Wiley-Liss, for the March of Dimes Birth Defects Foundation. *Birth Defects: Original Article Series.* 1991; 26: 1-44.
93. **Grabski J, Pusch H, Schirren C ve ark.** Clinical, endocrinological, histological and chromosomal investigations on Klinefelter's syndrome, *Andrologia.* Abstrac, 1979, 11 (3): 182-96.
94. **Robert M. Kliegman MD, Richard E. ve ark.** *Nelson Textbook of Pediatrics,* 18. Baskı, sayfa: 503-504
95. **Umberto Nicolini, Faustina Lalatta, Federica Natacci ve ark.** The introduction of QF-PCR in prenatal diagnosis of fetal aneuploidies: time for reconsideration, *Human Reproduction Update* 2004 10 (6): 541-548
96. **M. Choolani S.S.Y. Ho, K. Razvi, S. Ponnusamy ve ark.** The Rapid Molecular Testing in Prenatal Diagnosis Group-Molecular *Human Reproduction* 2007 13 (6): 355-359
97. **Nielsen J, Pelsen B, Sorensen K.** Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone. *Clin Genet.* 1988; 33: 262-269.
98. **Hülya Günöz, Gönül Öcal, Nurşen Yordam ve ark.** *Pediatric Endokrinoloji* sayfa 207.
99. **Zitzmann M, Nieschlag E.** Androgens and erythropoiesis. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, eds. *Testosterone: action, deficiency,*



substitution, 3rd edn. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2004: 283–96.

100. **Zitzmann M, Brune M, Nieschlag E.** Vascular reactivity in hypogonadal men is reduced by androgen substitution. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5030–37.
101. **English KM, Steeds RP, Jones TH ve ark.** Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina. *Circulation* 2000; 102: 1906–11.
102. **Madgar I, Dor J, Weissenberg R ve ark.** Prognostic value of the clinical and laboratory evaluation in patients with nonmosaic Klinefelter syndrome who are receiving assisted reproductive therapy. *Fertil Steril* 2002; 77: 1167–69.
103. **Winter JS.** Androgen therapy in Klinefelter syndrome during adolescence. In: Evans JA, Hamerton JL, eds. *Children and Young Adults with Sex Chromosome Aneuploidy*. New York: Wiley-Liss, for the March of Dimes Birth Defects Foundation. Birth Defects: Original Article Series. 1991;26: 235-245.
104. **Ozan Pazvantoğlu, Tuncer Okay, Nesrin Dilbaz ve ark.** Klinefelter Sendromu ve İlişkili Psikiyatrik Belirtiler, Klinik psikofarmakoloji Bülteni 2006; 16: 174-178
105. **Tournaye H, Staessen C, Liebaers I ve ark.** Testicular sperm recovery in nine 47,XXY Klinefelter patients. *Hum Reprod* 1996; 11: 1644–49.
106. **M. Emre Bakırcıoğlu, Hakan berkil, Anıl Biricik ve ark.** Klinefelter sendromlu hastalarda mikrodiseksiyon TESE ve PGT sonuçlarımız, Türk Üroloji dergisi 2003, 29 (4): 429-435
107. **Staessen C, Tournaye H, Van Assche E ve ark.** PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 319–30.
108. **Kamischke A, Jürgens H, Hertle L ve ark.** Cryopreservation of semen from adolescence and adults with malignancies. *J Androl* 2004; 25: 586–92.
109. **Friedler S, Raziel A, Strassburger D ve ark.** Outcome of ICSI using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 2616–20.
110. **Ron-El R, Raziel A, Strassburger D ve ark.** Birth of healthy male twins after intracytoplasmic sperm injection of frozen-thawed testicular spermatozoa from a patient with nonmosaic Klinefelter syndrome *Fertil Steril* 2000; 74: 832–33.

111. **Foresta C, Galeazzi C, Bettella A ve ark.** High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 203–05.
112. **Guttenbach M, Kohn FM, Engel W ve ark.** Meiotic nondisjunction of chromosomes 1, 17, 18, X and Y in men more than 80 years of age. *Biol Reprod* 2000; 63: 1727–29.
113. **Hennebicq S, Pelletier R, Bergues U ve ark.** Risk of trisomy 21 in offspring of patients with Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2001; 357: 2104–05.
114. **Morel F, Bernicot I, Herry A ve ark.** An increased incidence of autosomal aneuploidies in spermatozoa from a patient with Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79: 1644–46.
115. **Pfeffer J, Pang MG, Hoegerman SF ve ark.** Aneuploidy frequencies in semen fractions from ten oligoasthenoteratozoospermic patients donating sperm for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1999; 72: 472–78.
116. **Margaret M Eberl MD, Maria R. Baer MD, Martin C. Mahoney MD ve ark.** Unsuspected Klinefelter Syndrome Diagnosed during Oncologic Evaluation: A Case Series, *J Am Board Fam Pract* 2005;18: 132–139.
117. **Kubler A, Schulz G, Cordes U ve ark.** The influence of testosterone substitution on bone mineral density in patients with Klinefelter's syndrome. *Exp Clin Endocrinol* 1992, 100: 129–132
118. **Robert M. Kliegman MD, Richard E. Behrman MD, Hall B. Jenson, MD ve ark.** Nelson Textbook of Pediatrics, 18. Baskı, sayfa: 2380-2382
119. **Hilgo Bruining MD, Hanna Swaab, Martien Kas ve ark.** Psychiatric Characteristics in a Self-Selected Sample of Boys With Klinefelter Syndrome, *PEDIATRICS* (doi:10. 1542/eds. 2008-1954)
120. **Cynthia M. Smyth MD, William J. Bremner, MD,** Klinefelter Syndrome, *Arch Intern Med.*1998; 158: 1309-1314.
121. **M. Ayhan Cöngöloğlu, Tümer Türkbay,** Klinefelter sendromu ve yaygın gelişimsel bozukluk: Olgu sunumu, *Çocuk ve Gençlik Ruh sağlığı Dergisi*, 2007, 14 (2)
122. **Ichioka K, Utsunomiya N, Kohei N ve ark.** Adult onset of declining spermatogenesis in a man with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril.* 2006; 85 (5): 1511-12
123. **Anders Bojesen, Svend Juul, Niels H. Birkebaek ve ark.** Morbidity in Klinefelter Syndrome: A Danish Register Study Based on Hospital

Discharge Diagnoses The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Vol. 91, No. 4 1254-1260

Hastalar	Yaş	Puberte (Tanner evre 1-5)	Ağırlık (kg (p))	Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	Boy (cm (p))	Baş çevresi (cm (p))	Ust/alt segment oranı	Kulç-boy farkı (cm)	Klinoda kılı	Jinekoma	Genlimiş penis boyu (cm)	Testis hacmi (ml)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Total testosteron (ng/dl)	IQ/Psik. muayene
<b>AOD</b>	10 yaş 4 ay	Evre 1	43 (75-90)	21.6	141.7 (50-75)	52.5 (25-50)	1.05 (0.86-1.07)	-7.1 (7.5-5.97)	<b>+ (her iki el 4 ve 5. Parmaklarda)</b>	-	4.5 (3.9-6.5)	3 (<4)	1.4 (0.22-1.92)	0.2 (0.02-0.42)	<20 (<3-10)	Normal DEHA
<b>UD</b>	10 yaş 4 ay	Evre 1	29.5 (10-25)	15	140.2 (50)	49 (<3)	1.04 (0.86-1.07)	-5.5 (7.5-5.97)	-	-	3.5 (3.9-6.5)	4 (<4)	1.1 (0.22-1.92)	0.4 (0.02-0.42)	<20 (<3-10)	Normal
<b>MB</b>	13 yaş 7 ay	Evre 1	42.3 (10-25)	15.9	163.2 (50-75)	53 (25-50)	0.98 (0.81-1.06)	4.8 (-5.77-9.11)	-	-	7 (4.2-8.2)	5 (8)	3.3 (0.22-1.92)	2.2 (0.02-0.42)	109 (<3-10)	DEHA
<b>ED</b>	13 yaş 9 ay	Evre 2	73 (>97)	25.2	170.1 (75-90)	53 (30-75)	0.94 (0.81-1.06)	3.6 (-5.77-9.11)	<b>+ (her iki ayak 2 ve 3. Parmakları ar)</b>	-	7 (4.2-8.2)	7 (8)	3.9 (0.72-4.6)	1.7 (0.26-4.84)	49.7 (18-150)	Aksiyet e boz.
<b>BK</b>	13 yaş 3 ay	Evre 3	47.5 (25-50)	16.6	169.5 (90-97)	53.5 (25-50)	1.05 (0.81-1.06)	1.5 (-5.77-9.11)	<b>+ (sol ayak baş parmak)</b>	<b>+</b>	8.5 (4.2-8.2)	6 (8)	21.6 (1.24-10.37)	4 (0.64-3.74)	203 (100-320)	?
<b>SEE</b>	14 yaş 4 ay	Evre 4	62 (50-75)	21.7	169.1 (75)	54 (50)	0.96 (0.83-1.01)	-4.6 (-4.81-8.34)	-	<b>+</b>	9.5 (6.2-11)	5 (12)	27.6 (1.54-7.0)	7.6 (1.54-7.0)	303 (350-970)	?
<b>MAD</b>	15 yaş 4 ay	Evre 5	66.3 (50-75)	21.9	174.8 (75-90)	56.6 (75-90)	0.99 (0.83-1.02)	-3.8 (-6.37-10.1)	<b>+ (her iki ayak baş parmak)</b>	-	9 (6.2-11)	8 (13)	42.2 (1.54-7.0)	14.9 (1.54-7.0)	225 (350-970)	?

**Tablo 10 (ek tablo): Hastalardaki bütün bulguların bir arada değerlendirilmesi**