



# Klinefelter Sendromu

## Klinefelter Syndrome

Hande Peynirci, Erdinç Ertürk

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

### Özet

Klinefelter sendromu erkeklerde en sık görülen seks kromozom bozukluğudur. Klinik özelliklerinin değişiklik göstermesi ve bu sendromun hekimler tarafından farkındalığının yetersizliği neticesinde hastaların %50'sinden fazlası tanısız kalmaktadır. Klinefelter sendromunun tipik klinik özellikleri farklı seviyelerde hipogonadizm bulguları, atrofik testisler ve jinekomastidir. Bu tipik klinik özellikleri olmayan hastalarda da Klinefelter sendromu olabileceği unutulmamalıdır. Testosteron seviyeleri çok düşük olmamasına rağmen serum folikül stimüle hormon seviyesinin normalin üzerinde olması Klinefelter sendromu için önemli bir laboratuvar bulgusudur. Kesin tanı periferik kandaki lenfositlerden yapılan kromozomal analiz ile konulur. Bu analizin nadiren normal bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Pubertal dönemdeki hastaların tanısının mümkün olduğunca erken konması ve tedavinin başlanması önemlidir. Testosteron tedavisi kas kitlesinin, kemik mineral yoğunluğunun ve libidonun artmasını sağlar. Hastanın ruh hali, kendine güveni belirgin olarak iyileşir. Genel olarak Klinefelter sendromlu hastalar infertil kabul edilse de, son yıllarda uygulanan bazı yardımcı üreme yöntemleri ile fertilizasyon sağlanabilmektedir. *Turk Jem 2013; 17: 63-7*

**Anahtar kelimeler:** Klinefelter sendromu, seks kromozomu, hipogonadizm, testosteron

### Abstract

Klinefelter syndrome is the most common sex chromosome disorder in males. Variation in clinical presentation and insufficient awareness of this syndrome among clinicians lead to fifty percent of patients remain undetected. Typical clinical features of Klinefelter syndrome are various degrees of hypogonadal symptoms, atrophic testes and gynecomastia. However, these typical clinical symptoms may not be present in all patients. Even if serum testosterone levels are not markedly low, elevated serum follicle-stimulating hormone is a considerable laboratory finding. Definitive diagnosis is made by karyotype analysis of peripheral blood lymphocytes. It must be kept in mind that this analysis may be normal in rare conditions. Early recognition of patients during puberty and handling them as soon as possible is important. Testosterone replacement therapy results in increased muscle mass, bone mineral density and libido. The patient's mood and self-esteem improve significantly. In general, patients with Klinefelter syndrome are accepted as infertile, however, assisted reproductive techniques may provide fertilization. *Turk Jem 2013; 17: 63-7*

**Key words:** Klinefelter syndrome, sex chromosome, hypogonadism, testosterone

### Giriş

Klinefelter sendromu olarak adlandırılan klinik tabloyu ilk olarak 1942 yılında Harry Klinefelter ve arkadaşları küçük testisli, jinekomastili, spermatogenezi olmayan 9 erkek hastada, idrarlarında artmış FSH atılımını göstererek tanımlamışlardır (1). Endokrin bir hastalık olduğu düşünülmüş ancak nedeni o dönemde saptanamamıştır. 1956 yılında Plunkett ve Barr, Klinefelter sendromlu erkeklerin yanak mukozalarındaki hücreleri incelemişler ve günümüzde Barr cisimciği olarak adlandırılan patognomonik görünümü

tarif etmişlerdir (2). Jacobs ve Strong 1959 yılında Klinefelter sendromunun kromozomal bir hastalık olduğunu, fazladan bir X kromozomunun 47, XXY kromozom yapısı nedeni ile bu klinik tabloya neden olduğunu tespit etmişlerdir (3).

Klinefelter sendromlu hastaların %80 kadarını klasik tip olarak adlandırılan 47,XXY karyotipi, geri kalan %20 kadarını ise 46,XY/47,XXY mozaik formu, yüksek dereceli anöplöidiler veya X kromozomu yapısal anormallikleri oluşturmaktadır (4). Klinefelter sendromu erkekte en sık görülen seks kromozom bozukluğudur.

Yapılan araştırmalar neonatal sıklığının 1/500-1000 ve yetişkinlerdeki prevalansının ise 1/2500 olduğunu göstermektedir. Bu sendrom prematür mortaliteye sebep olmadığından, yetişkinlerdeki prevalansın düşük saptanması, Klinefelter sendrom tanısının atlandığını göstermektedir. Yapılan hesaplamalar Klinefelter sendromlu hastaların %50'sinden fazlasının tanısının konamadığını göstermektedir (5). Azospermik hastaların %11'inin ve infertil erkeklerin %3'ünün etyolojisinde Klinefelter sendromunun rol oynadığı saptanmıştır (6).

### Patogenez

Hastalarda görülen fazladan X kromozomu, genellikle gametogenez esnasında ovum ya da spermin normal seks kromozomu yanında fazladan X kromozomu taşıması ile oluşur. Zigot oluştuktan sonraki mitoz safhasındaki hatalardan kaynaklanarak gelişen Klinefelter sendromlu olgular daha nadirdir (7). DNA problemleri kullanılarak yapılan bir çalışmada babaya ait bölünme hatalarının vakaların %53,2'sini teşkil ettiği gösterilmiştir. Anneye ait olan %43,7 oranındaki bölünme hatası mayotik bölünmenin birinci faz (%34,4) veya ikinci faz (%9,3) hatalarından kaynaklanabilmektedir (8). Yapılan bazı araştırmalarda anneye ait 1. faz ve 2. faz hata oranlarının anne yaşı ile orantılı olarak değişebildiği, ileri yaş annelerde 1. faz hata oranının arttığı gösterilmiştir (9). Zigot oluştuktan sonraki mitotik hataların ise geri kalan küçük bir oranı (%3,2) oluşturduğu saptanmıştır (8). Klinefelter sendrom olgularının çoğunluğunda kromozom kuruluşu 47,XXY olmakla birlikte, 48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXYY ve 47,XXY/46,XY mozaik kromozom yapısı gibi sayısal kromozom anomalileri de görülebilir. Klinefelter sendromunda 47,XXY dışı kromozom anomalilerinin tüm olgular içindeki oranının %10-20 olduğu düşünülmektedir (4). X kromozom sayısı arttıkça daha dismorfik özellikler gösteren hasta ile karşılaşılır. Kriptorşidizm, seks karakterlerinde daha belirgin gerilik, hipoplazik skrotum olasılığının artması yanında bu hastalarda mental gerilik bulguları ortaya çıkmaya başlar (10). Sayısal kromozom anomalilerinin dışında nadiren yapısal kromozom anomalileri de görülmektedir. İzokromozom Xq gibi yapısal kromozom anomalilerinin tüm Klinefelter sendromlu olguların %0,3-0,9'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir (11).

### Klinik

Klinefelter sendromunda klinik belirtiler hastalığın oluşturduğu hipogonadizme bağlı olabildiği gibi doğrudan kromozomal anormalliğe bağlı da olabilir. Semptomlar hastaların yaş dönemine göre değişiklik göstermektedir. Prenatal olarak, amniosentez mayinin karyotipik değerlendirilmesi ile Klinefelter sendromu saptanabilir. Ancak perinatal ultrasonografik incelemede belirgin özellik göstermemesi nedeni ile rutin gebelik izleminde Klinefelter şüphesi ile amniosentez yapılması beklenmez. Başka nedenlerle amniosentez yapılan gebelerde karyotip analizi yapılması durumunda tanı konabilir (12). Gebelik dönemi ile ilgili olarak annenin yaşı gibi çeşitli faktörlerin incelendiği çalışmalarda Klinefelter sendromu için görülme olasılığını artıran bir faktör saptanmamıştır (13).

Klasik Klinefelter sendromlu bebeklerde doğum sırasında hiçbir özellik görülmez. Aslında yapılan araştırmalarda klinodaktili, yarık damak ve ingüinal herni gibi bazı konjenital malformasyonların sağlıklı erkek çocuklarına göre Klinefelter sendromlu bebeklerde daha sık görüldüğü saptanmıştır (14). Yüksek derecede kromozomal anormallikleri olan Klinefelter sendromlu hastalarda konjenital malformasyon oranları artar. 48,XXYY, 48,XXXY, 49,XXXXY durumlarında konjenital malformasyon oranı %70-100 arasında bildirilmiştir. En sık karşılaşılan malformasyon klinodaktilidir. Bunu sırasıyla yarık damak, inguinal herni, kardiyak anormallikler, radioulnar sinostoz takip eder. Daha nadir olarak hipospadias, inmemiş testis gibi genitoüriner malformasyonlarla karşılaşılır (10,15).

Klasik tip Klinefelter sendromlu çocukların fizik muayene özellikleri ve gelişim özellikleri çoğunlukla normal çocuklardan farklı değildir. Yapılan araştırmalarda aslında Klinefelter sendromlu çocukların penis boyutlarının ve testis volümlerinin daha küçük olduğu ve boylarının yaşlarına göre daha uzun olduğu saptanmıştır (16). Klinefelter sendromlu çocuklarda görülebilen diğer bir özellik öğrenme ve algılama sorunlarıdır. Kromozomal anormalliklerin derecesi ile paralel olarak bu sorunların arttığı gösterilmiştir (17). Konuşma ve hareketlerde gecikme, öğrenme zorlukları, okumada gecikme yanında agresivite, uyumsuzluk gibi kognitif fonksiyonlarda da anormallikler görülebilir. IQ seviyesi klasik formda genellikle normal olmakla birlikte yüksek malformasyonlu hastalarda çok düşük dereceler görülebilir (10,15,17).

Klasik Klinefelter sendromlu olgularda prepubertal dönemde bu özellikler genellikle klinik olarak farkedilebilecek düzeyde değildir. Prepubertal dönemde tanı konabilen Klinefelter sendromlu hasta oranı %10 olarak bildirilmektedir (4). Klasik Klinefelter sendromlu hastaların klinik özellikleri ergenlik döneminde belirgin olmaya başlar. Ergenlikte en dikkat çeken özellik testis hacminin artmamasıdır. Germ hücrelerinin kaybı ve seminifer tübüllerin fibrosisi ile testis sert hale gelir (18). Hastalarda sekonder seks karakterleri gelişimi genellikle normaldir. Aksiller/pubik kıllanma, penis boyutunda artma, kas kitlesinde artma, sakal bıyık gelişimi, ses kalitesindeki değişimler olağan şekilde gelişir. Ancak testosteron seviyesinin beklenenden az olması ve gecikme nedeniyle hastaların boyu yaşlarına göre daha uzundur. Fizik muayenede en önemli özelliklerden birisi de hastaların %50'sinde görülen jinekomastrid (15).

Erişkin dönemde en belirgin ve en kalıcı klinik özellik testis hacminin küçük olmasıdır (<4 ml). Farklı derecelerde androjen yetmezliği ile birlikte önikoid yapı ve jinekomastrid varlığı Klinefelter sendromunun en tipik belirtileridir (9). Erişkin hastalarda semptomların görülme yüzdeleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu dönemde hastalar sıklıkla infertilite şikayeti ile başvururlar. İnfertilite sorunu olan hastalarda testis muayenesi mutlaka yapılmalı, klinik şüphe durumunda genetik analiz istenmelidir. Klinefelter sendromlu erişkin hastalarda azospermi çok yüksek oranda saptanır. Önikoid vücut yapısı prepubertal hipogonadizm durumlarında görülenden biraz daha farklıdır. Klasik uzun kol ve uzun bacaklarla prezentasyonun aksine, üst extremitelere göre alt extremitelerde daha oransız bir uzunluk mevcuttur. Prepubertal dönemde de görülen alt ekstremiteler uzunluğu daha ön plandadır ve kromozomal anormalliğe bağlı olduğu düşünülmektedir (19).

Androjenin aromatizasyonu sonucu geliştiğine inanılan jinekomasti de erişkin hastalarda Klinefelter sendromu düşünülmesine neden olabilecek en önemli semptomlardan biridir ve hastaların %50 kadarında saptanır (9,20). Kalıcı bir bulgudur, tedavilerle değişiklik göstermez. Klinefelter sendromlu hastalarda androjen yetmezliğinin psikososyal sonuçları nedeniyle karakter bozuklukları, kişilik bozuklukları ve davranış problemleri ortaya çıkar. Bu hastalar genellikle psikolojik uyum sorunları olan kişilerdir.

Bu tipik özellikleri olmayan hastalarda da Klinefelter sendromu olabileceği unutulmamalıdır. Özellikle mozaisizmi olan hastaların büyük çoğunluğunda hiçbir özellik saptanmayabilir. Hastaların ancak %25'inin erişkin yaş gurubunda tanı alabildiği bilinmektedir. Çok ileri yaşlarda tanı konabilen hastalar olduğu gibi tanı konmadan yaşamını sürdüren olguların da olduğu bilinmelidir (4). Mozaik formlarda klinik özellikler çok farklılıklar göstermektedir. Mozaik Klinefelter sendromlu olgularda fazladan X kromozomunun bulunduğu dokuya bağlı olarak değişken ve klasik tipe göre daha az şiddetli fenotipik özellikler görülür. En sık 47,XXY/46,XY mozaik formu ile karşılaşılır. Bu hastalarda bazı dokularda 47,XXY, bazı dokularda ise 46,XY kromozomu bulunduğu gösterilmiştir. 47,XXY kromozom diziliminden farklı olarak, mozaizm muhtemelen konsepsiyondan sonraki mitotik fazdaki bölünmeden kaynaklanmaktadır. Hastalarda çeşitli seviyelerde klinik belirti olabileceği gibi, hiçbir klinik belirti göstermeyen olgular da vardır. Sadece oligospermi veya infertilite sorunu ile tanı alabilirler (15). 47,XXY/46,XY mozaik formların %14 ila %61'inde testis dokusunda normal XY karyotipi bulunması nedeniyle spermatogenez ve fertilitenin korunduğu gösterilmiştir (21).

Klinefelter sendromlu hastaların kemik mineral yoğunluklarının çocukluk döneminden puberte başlangıcına kadar normal olduğu, daha sonraki dönemlerde ise sağlıklı yaş-cinsiyet gruplarına göre daha düşük olduğu görülür. Kemik mineral eksikliğinin en önemli sebebinin hipogonadizm olduğu saptanmıştır. Osteoporoz riski açısından hastalara erken dönemde testosteron replasmanı başlanmalı ve uzun süreli devam ettirilmelidir (22).

Bu hastaların sağlıklı erkeklere göre meme kanseri gelişim açısından 20-50 kat artmış riske sahip olduğu ve tüm erkek meme kanserlerinin %6'sını oluşturduğu bildirilmiştir.

Artmış riskin nedeni, Klinefelter sendromlu erkeklerin normal karyotipe sahip erkeklerle kıyaslandığında östradiol/testosteron

oranının birkaç daha yüksek olması ile açıklanabilir. Bir başka olasılık ise, iki X kromozomunun varlığının meme kanserinin genetik riskini arttırmış olabileceğidir (23).

Yapılan araştırmalarda bazı hastalıkların Klinefelter sendromlu hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Otoimmün hastalıklar, tip 2 diyabetes mellitus, bacak ülserleri sıklığının araştırıldığı çalışmalarda Klinefelter sendromlu hastalarda olasılık daha yüksek bulunmuştur (9,15,16).

## Laboratuvar – Tanı

Klinefelter sendromu şüphesi ile araştırılması gereken hastaların özellikleri yaş guruplarına göre değişmektedir. En tipik özellik testislerin küçük saptanmasıdır. Klinefelter sendromlu hastalarda testis hacmi genellikle 3-4 ml'yi geçmez (9). Prepubertal dönemdeki hastalarda bu özellik çok katkı sağlamaz. Bu yaş gurubunda diğer bulguların olmaması durumunda Klinefelter sendromundan şüphelenmek çok güçtür.

Hastaların büyük kısmında Klinefelter sendromu tanısı puberte döneminde konmaktadır. Bu dönemdeki hastalarda genellikle pubertede gecikme görülmektedir. Sekonder seks karakterleri gelişmesine rağmen testislerin irileşmemesi Klinefelter sendromunun en tipik klinik tablosudur ve jinekomasti de gelişmişse Klinefelter sendromu en olası tanıdır.

İnfertilite şikayeti ile gelen erişkin erkekte Klinefelter olasılığı mutlaka akla getirilmelidir. Testis volüm azlığı hastaların hekime başvuru sebebi olmayabilir. Klinefelter sendromlu hastalarda sekonder seks karakterleri ve ereksiyon, ejakülasyon gibi primer seks fonksiyonları sıklıkla normaldir. Özellikle azospermi saptanan hastalarda kolaylıkla dışlanabilen diğer nedenler gözden geçirildikten sonra araştırılması gereken tanı Klinefelter sendromudur.

Klinefelter sendromlu hastalarda genellikle serum testosteron seviyeleri puberte ile yükselmeye başlar. Puberte dönemindeki testosteron seviyesindeki artış bazen yaşitlarından biraz geç olabilir. Serum testosteron seviyesi sıklıkla normalin alt seviyelerine kadar yükselir. Mozaik formlarda tamamen normal seviyelerde görülebilirken, yüksek kromozomal defekti olan hastalarda çok daha düşük seviyelerde görülür. Klasik olgularda serum testosteron seviyeleri yıllar içerisinde giderek azalır.

Hastalarda rastlanılan en tipik laboratuvar bulgularından birisi de puberte ile birlikte görülen serum gonadotropin seviyelerinin yüksekliğidir. Özellikle serum follükül stimule edici hormon (FSH) seviyesinin çeşitli derecelerde normalden daha yüksek olduğu görülür. Serum lüteinize edici hormon (LH) seviyesinde yükselme daha hafif düzeydedir. Testosteron seviyeleri çok düşük olmamasına rağmen serum FSH seviyesinin normalin üzerinde olması Klinefelter sendromu için önemli bir uyarıcı olmalıdır. Serum FSH yüksekliği hemen tüm Klinefelter sendromlu hastalarda saptanan bir laboratuvar bulgusudur (6,9,20). Mozaik formlarda serum testosteron seviyeleri genellikle normal seviyelerde olmasına karşın, serum FSH seviyesinin hafif yüksek olduğu görülür.

Klinefelter sendromlu hastalarda serum östradiol seviyelerinin de hafif düzeyde arttığı gösterilmiştir. Bu artışın nedeninin testosteron aromatizasyonunun artışına bağlı olduğu düşünülmektedir (20). Östrojen seviyesindeki artış tanı koymayı destekleyecek düzeyde

**Tablo 1. Erişkin Klinefelter sendromlu hastalarda görülen bulgular ve görülme yüzdeleri**

Bulgu	Yüzde (%)
İnfertilite	99-100
Küçük testisler	99-100
Artmış gonadotropin seviyeleri	90-100
Azalmış testosteron düzeyi	65-85
Azalmış fasiyal kıllanma	60-80
Jinekomasti	50-75
Azalmış pubik kıllanma	30-60
Azalmış penis boyu	10-25

belirgin değildir. Çoğu hastada normal seviyelerde bulunabilir. Östrojen artışı ile jinekomasti görülmesi arasında da bir ilişki saptanmamıştır. Jinekomastili hastalarda östrojen seviyeleri çok yüksek olmayabileceği gibi, serum seviyesi belirgin yüksek olan hastalarda da jinekomasti görülmeyebilir.

Klinefelter sendromlu hastaların hemen tamamında görülen diğer bir laboratuvar bulgusu sperm sayısındaki ciddi seviyede azalmadır. Hastaların çoğunda ejakülasyon normal olmasına rağmen, ejakülatta nadiren sperm görülür. Mozaik formlarda sperm görülme olasılığı daha fazladır. Literatürde nadir olarak spontan fertilitite olguları yayınlanmış olsa da Klinefelter sendromlu hastalarda spontan fertilizasyon mümkün değildir. Testislerin histolojisinde seminifer tubüllerin fibrozisi görülür (18).

Kesin tanı periferik kandan alınan lenfositlerden yapılan kromozomal analiz ile konulur ancak bu analizin nadiren normal bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Cilt fibroblastlarının veya testis biyopsi örneklerinin kromozomal analizi ile kromozomal mozaik yapı gösterilebilir.

Yanak mukozasından alınan örnekte Barr cisimciği analizi ile kolay, hızlı ve güvenilir şekilde Klinefelter tanısı konabilir. Yapılan araştırmalarda sensitivitesinin %82, spesifitesinin %95 olduğu gösterilmiştir (24).

## Tedavi

Tedavinin önemli başlığı hipogonadizmin tedavisidir. Özellikle testosteron seviyesi düşük olan hastalarda testosteron replasmanı yapmak gerekir. Pubertal dönemdeki hastaların mümkün olduğunca erken tanılarının konması ve tedavinin başlatılması önemlidir. Testosteron tedavisi kas kitlesinin, kuvvet ve dayanıklılığın, kıllanmanın, kemik mineral yoğunluğunun ve libidonun artmasını sağlar. Hastanın ruh hali, kendine güveni belirgin olarak iyileşir. Tedavisiz kalan hastalarda halsizlik, isteksizlik yanında belirgin irritable ve agresivite artışı görülür (25).

Testosteron seviyeleri normal olan hastalarda replasman tedavisi yapılmasına gerek yoktur. Ancak bu hastalardaki seviyelerin genellikle normalin alt sınırında olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca bu hastalarda seks hormon bağlayıcı globülin artışına bağlı olarak serbest testosteron seviyesi genellikle daha düşük bulunur. Tedavi verilmeyecek hastalarda çok iyi klinik değerlendirme yanında serbest fraksiyonların da değerlendirilmesi gerekir. Klinefelter sendromlu hastalarda gelişen seminifer tubul fibrozisine bağlı olarak yıllar içerisinde testosteron seviyelerinde azalma görülür. Bu yüzden tedavisiz izleme alınan hastaların mutlaka periyodik olarak değerlendirilmeleri gerekir.

Testosteron replasmanı için en sık olarak testosteron enantat veya testosteron cypionat intramüsküler enjeksiyonları kullanılmaktadır. Bu enjeksiyonlar genelde 3 haftalık aralıklarla yapılmaktadır. Puberte döneminde gecikmeden düşük dozlar ile başlanmalı ve pubertal gelişmeye paralel olarak doz artırılmalıdır. Hastanın gereksinimine göre enjeksiyon sıklığı 2 veya 4 haftalık aralıklarla yapılabilmektedir (9). Son yıllarda 3 aylık aralıklarla uygulanan depo testosteron preparatları geliştirilmiştir.

Enjeksiyona alternatif olarak ciltten veya oral uygulanan testosteron preparatları da mevcuttur. Oral preparatların nadiren karaciğere

toksik etkileri olabileceği için pek tercih edilmez. Ciltten patch veya jel şeklinde uygulanan preparatlar geliştirilmiştir. Yapılan araştırmalarda bu preparatlarla enjektabl preparatlar arasında etkinlik açısından anlamlı fark saptanmamıştır (26). Jel preparatları kullanırken özellikle kadın partner kontaminasyonuna dikkat edilmesi gerekir.

Testosteron tedavisinin jinekomasti üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (27). Erişkin hastalarda testosteron tedavisi ile jinekomasti gerilemeyeceği gibi, pubertal hastalarda tedaviye rağmen jinekomasti gelişebilir. Gerekli hastalarda estetik cerrahi ile meme dokusu rezeksiyonu yapılmalıdır.

Testosteron replasman tedavisi androjen eksikliği ile ilgili tüm olumsuz etkileri ortadan kaldırır ancak fertilitite üzerine etkisi yoktur (6). Testosteron replasmanı spermatogenez sağlamaz. Klinefelter sendromlu hastalarda spermatogenez genellikle bulunmadığından fertilitite olasılığı genel olarak çok düşük olarak değerlendirilmektedir. Nadir olarak ejakülatta spermatozoa bulunan Klinefelter sendromlu hastalarda insan korionik gonadotropin tedavileri ile hamilelikler bildirilmiştir. Ancak hastaların çoğunluğu azospermik olduğundan spontan veya gonadotropin tedavisi ile fertilizasyon mümkün değildir.

Son yıllarda uygulanan bazı yardımcı üreme yöntemleri ile Klinefelter sendromlu hastalarda fertilizasyon sağlanabilmektedir. Bu amaçla testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) adı verilen yöntem ile testis içerisinde saptanabilen sperm izole edilmekte ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) adı verilen yöntemle spermatozoa ovum içerisine ejaküle edilmektedir. Yayınlarda Klinefelter sendromlu hastalardan TESE yöntemi ile sperm ekstraksiyonu olasılığı %40-50 arasında, ICSI sonrası hamilelik olasılığı %20-25 arasında bildirilmektedir (28).

Klinefelter sendromlu babadan olan bebeklerde çoğunlukla normal karyotip olduğu tespit edilmiştir. Ancak yapılan araştırmalarda bu bebeklerde kromozomal hiperploidi oranları daha yüksek bulunmuştur (29). Teknik imkanları olan merkezlerde implantasyon öncesi genetik analiz yapılması önerilmektedir.

## Kaynaklar

1. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia aspermatogenesis without A-Leydigism and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1942;2:615-27.
2. Barr ML, Plunkett ER. Testicular dysgenesis affecting the seminiferous tubules principally, with chromatin-positive nuclei. *Lancet* 1956; 2:853-6.
3. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 1959;183:302-3.
4. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:622-6.
5. Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:192-204.
6. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004;364:273-83.
7. Schwartz ID, Root AW. The Klinefelter syndrome of testicular dysgenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:153-63.
8. Jacobs PA, Hassold TJ, Whittington E, et al. Klinefelter's syndrome: an analysis of the origin of the additional sex chromosome using molecular probes. *Ann Hum Genet* 1988;52:93-109.
9. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med* 1998;158:1309-14.
10. Visootsak J, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:42.

11. Fryns JP, Kleczkowska A, Steeno O. Isochromosome Xq in Klinefelter syndrome. *Am J Med Genet* 1990;36:365-6.
12. Abramsky L, Chapple J. 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XXY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diagn* 1997;17:363-8.
13. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 1981;58:282-5.
14. Lee YS, Cheng AW, Ahmed SF, Shaw NJ, Hughes IA. Genital anomalies in Klinefelter's syndrome. *Horm Res* 2007;68:150-5.
15. Visootsak J, Aylstock M, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 2001;40:639-51.
16. Radicioni AF, De Marco E, Gianfrilli D. Strategies and advantages of early diagnosis in Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod* 2010;16:434-40.
17. Tartaglia N, Ayari N, Howell S, D'Epagnier C, Zeitler P. 48,XXYY, 48,XXYY and 49,XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. *2011;100:851-60.*
18. Wikström AM, Raivio T, Hadziselimovic F, et al. Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2263-70.
19. Schibler D, Brook CG, Kind HP, Zachmann M, Prader A. Growth and body proportions in 54 boys and men with Klinefelter's syndrome. *Helv Paediatr Acta* 1974;29:325-33.
20. Wang C, Baker HW, Burger HG, De Kretser DM, Hudson B. Hormonal studies in Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1975;4:399-411.
21. Paulsen CA, Gordon DL, Carpenter RW, Gandy HM, Drucker WD. Klinefelter's syndrome and its variants: a hormonal and chromosomal study. *Rec Prog Horm Res* 1968;24:321-63.
22. Ferlin A, Schipilliti M, Di Mambro A, Vinanzi C, Foresta C. Osteoporosis in Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod* 2010;16:402-10.
23. Griesemer DA. Clinical conferences at The Johns Hopkins Hospital: Klinefelter syndrome and breast cancer. *Johns Hopkins Med J* 1976;138:102-8.
24. Kamischke A, Baumgardt A, Horst J, Nieschlag E. Clinical and diagnostic features of patients with suspected Klinefelter syndrome. *J Androl* 2003;24:41-8.
25. Rogol AD, Tartaglia N. Considerations for androgen therapy in children and adolescents with Klinefelter syndrome (47, XXY). *Pediatr Endocrinol Rev* 2010;8:145-50.
26. Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract* 2010;64:682-96.
27. Myhre SA, Ruvalcaba RH, Johnson HR, Thuline HC, Kelley VC. The effects of testosterone treatment in Klinefelter's syndrome. *J Pediatr* 1970;76:267-76.
28. Fullerton G, Hamilton M, Maheshwari A. Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labelled as infertile in 2009? *Hum Reprod* 2010;25:588-97.
29. Palermo GD, Colombero LT, Hariprasad JJ, Schlegel PN, Rosenwaks Z. Chromosome analysis of epididymal and testicular sperm in azoospermic patients undergoing ICSI. *Hum Reprod* 2002;17:570-5.