

Klinefelter Sendromlu Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Clinical and Laboratory Findings of Patients with Klinefelter Syndrome: Single Center Experience

^{id} Aysel KALAYCI YİĞİN^a, ^{id} Mehmet SEVEN^a

^aİstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Amaç: Bu çalışmanın amacı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezine (GETAM) infertilite ön tanısıyla refered edilen ve Klinefelter sendromu (KS) tanısı konulan hastaların klinik, sitogenetik ve moleküler genetik bulgularını değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** 2016 ve 2020 yılları arasında infertilite ön tanısıyla GETAM'a başvuran 412 olgudan 50'sine KS tanısı konuldu. Tüm olgulara, karyotip ve Y kromozomunda lokalize AZF ve SRY bölgelerinin mikrolelesyon analizi yapıldı. Karyotip analizi, konvansiyonel Giemsa-Tripsin G-bantlama tekniği kullanılarak yapıldı. Y kromozom mikrolelesyonları, DNA fragman analizi yöntemiyle incelendi. **Bulgular:** Olgularımız, genellikle önikoid görünümde, uzun bacaklı ve uzun boylu (1,79±0,05) olup, testislerinin volümü küçüktü (sağ 1,97±0,51, sol 2,12±0,66). Hastaların %44'ünde sakal gelişimi, %28'inde jinekomasti mevcuttu. Karyotip analizinde 50 KS'li olgunun 46'sında 47,XXY (%92), 2'sinde mozaik 47,XXY/46,XY (%4), 2'sinde ise oldukça nadir görülen mozaik 47,XXY/46,XX ve 47,XXY/46,XX/46,XY (%4) karyotipi gözlemlendi. Y kromozomu mikrolelesyon analizinde ise bir olguda AZFc (sy1291) (%2) delesyonu saptandı. **Sonuç:** GETAM'a infertilite şikâyetiyle başvuran 412 bireyden 50'sine KS tanısı konuldu (%12,1). Olguların %28'inde jinekomasti mevcuttu. Karyotip analizinde %92 regüler, %8 mozaik tip, mozaik olguların 2'si nadir görülen karyotipe sahipti. Moleküler analizlerde ise 1 hastada (%2) AZFc mikrolelesyonu tespit edildi. Olgularımızın klinik ve laboratuvar bulguları, literatür verileriyle uyumluydu. Ancak 2 olguda görülen farklı mozaik yapılar, literatürde bugüne kadar sadece birkaç olguda bildirilmiş olup, bu nadir bulguların literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

ABSTRACT Objective: The aim of this study is to evaluate the clinical, cytogenetic and molecular genetic findings of patients who were referred to the Genetic Diseases Diagnosis Center in Cerrahpaşa Medical Faculty with a pre-diagnosis of infertility and diagnosed with Klinefelter syndrome (KS). **Material and Methods:** 50 of 412 cases applied to genetic diseases diagnosis center with pre-diagnosed of infertility were diagnosed with KS between 2016 and 2020. Karyotype and microdeletion analysis of AZF and SRY regions localized on the Y chromosome were performed in all cases. Conventional G banding technique by using Trypsin-Giemsa was applied for karyotype analysis. Y chromosome microdeletions were evaluated with DNA fragment analyses. **Results:** Our cases were phenotypically onychoid, leggy and tall (1.79±0.05), and the volume of their testicles was small (right 1.97±0.51, left 2.12±0.66). 44% of the patients had beard growth and 28% had gynecomastia. In karyotype analysis within 50 KS cases, we found 46 cases with 47,XXY (92%), 2 cases with mosaic 47,XXY/46,XY (4%) and also 2 cases rarely seen mosaic 47,XXY/46,XX and 47,XXY/46,XX/46,XY (4%) karyotype. AZFc (sy1291) (2%) deletion was detected at one case in Y chromosome microdeletion analysis. **Conclusion:** 50 of the 412 individuals who applied to genetic diseases diagnosis center with infertility complaints were diagnosed with KS (12.1%). Gynecomastia was present in 28% of the cases. In karyotype analysis, 92% regular, 8% mosaic type, 2 of mosaic cases had a rare karyotype. In molecular analysis, AZFc microdeletion was detected in one patient (2%). The clinical and laboratory findings in our cases with KS were compatible with the literature when we evaluated in general. However, our 2 cases with different mosaic structure has been reported only at eight cases in the literature so far, for that reason we thought that these rare findings are going to make a contribution to the literature.

Anahtar Kelimeler: Klinefelter sendromu; karyotipleme; Y kromozomu mikrolelesyonu; mozaizizm; sayısal kromozomal anomali

Keywords: Klinefelter syndrome; karyotyping; Y chromosome microdeletion; mosaicism; numerical chromosomal abnormality

Klinefelter sendromu (KS), erkeklerde en sık görülen cinsiyet kromozom bozukluğu olup, bir ya da

daha fazla X kromozomu bulunması ile karakterizedir. Hastalık, ilk kez 1942 yılında Klinefelter ve ark. tara-

Correspondence: Mehmet SEVEN

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: mimseven@istanbul.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.

Received: 30 Sep 2020

Received in revised form: 19 Nov 2020

Accepted: 28 Nov 2020

Available online: 11 Mar 2021

2146-9040 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

findan 9 infertil erkekte jinekomasti, yüksek folikül stimüle edici hormon [follicle-stimulating hormone (FSH)] düzeyi, küçük testisler ve spermatogenez yokluğu ile tanımlanmıştır.¹ KS'de, fazladan X kromozomunun varlığı ise 1959 yılında Jacobs ve Strong tarafından bildirilmiştir.² KS'li hastaların yaklaşık %80-90'ını, klasik form 47,XXY karyotipi, %10-20'lik kısmını 47,XXY/46,XY mozaik formu, çok az bir kısmını ise diğer cinsiyet kromozom anöplidileri olan KS benzeri fenotip (48,XXXY, 48,XXYY, 49,XXXXY) ve X kromozomu yapısal anomalileri oluşturur [47,iXq,Y, 47,X, idic(Xq), Y].³ X kromozomu sayısının artması, fiziksel ve mental gelişimi etkileyerek, her X artışında IQ'nun yaklaşık 15-16 puan azalmasına neden olabilir. Bu yüzden öğrenme güçlüğü riski artabilir. Ayrıca sosyal kaygı, utangaçlık ve uygunsuz sosyal davranış gibi psikososyal ve duygusal sorunlar da görülebilmektedir.^{4,5}

Hastalarda görülen fazla X kromozomu, gametogenezin 1 veya 2. bölünmesi sırasında, mayotik ya da zigotik bölünmedeki hatalardan kaynaklanır. KS'li hastalarda, maternal veya paternal mayotik ayrılmanın (nondisjunction) eşit oranda (yaklaşık %50) görüldüğü bildirilmektedir.⁶ İleri anne ve baba yaşı, KS için olası risk faktörleri arasında gösterilmektedir. Özellikle >40 üzeri annelerde KS görülme sıklığının, <24 yaş altı annelere oranla 4 kat arttığı bildirilmiştir.⁷ Maternal yaş etkisi, postzigotik mitotik disfonksiyonu olan KS'li hastalarda da gösterilmiştir. İlk 3 mitotik bölünme, maternal proteinler ve RNA tarafından kontrol edilir; bu nedenle anne yaşının artmasıyla birlikte mitotik hata olasılığı da artar. Mozaisizm (47,XXY/46,XY), KS'li hastaların yaklaşık %10-20'sinde bulunur ve gelişmekte olan 46,XY zigotta erken postzigotik bölünmeler sırasında mitotik ayrılmasından veya 47,XXY zigotta anafazda geç kalma (anafaz lagging) nedeniyle X kromozomlarından birinin kaybı sonucu oluşabilir.-

KS prevalansı yeni doğan bebeklerde %0,1-0,2 arasında değişirken, infertil erkeklerde %3-4'e, azospermik hastalarda ise %4-12'ye yükselir. Canlı doğumda görülme oranı, yaklaşık 1/500-1/1.000 arasında değişmektedir.⁷

KS'li bireylerin fenotipi değişken olmakla birlikte çoğunlukla uzun boyludurlar (ortalama boyları

179-188 cm).⁸ Primer testiküler yetmezlik, seminifer tübül disgenezisi, azalmış testis hacmi, küçük testisler, azospermi, yüksek FSH, azalmış pubik, fasiyal kıllanma ve penis boyu, jinekomasti, gelişme, konuşma bozukluğu ve öğrenme güçlüğü mevcuttur. Ayrıca serum östradiol (E2) ve luteinize edici hormon (LH) seviyelerinde hafif artış söz konusudur.⁹ Ancak bu bulgular, mozaik formlarda daha hafif olarak seyretmektedir.

KS'li bireyler, doğumda fenotipik olarak normaldir ve bu dönemde çok nadir tanı konulur. Ancak ileri yaşlarda kriptorşidizm, hipogonadizm, konuşma bozuklukları, aşırı büyüme, bazı olgularda mental retardasyon ve infertilite şikâyetleri ile doktora başvururlar. Bazı bireyler ise tanı konmadan yaşamlarına devam eder. Yapılan çalışmalarda, KS'li hastaların yaşam boyu sadece %25'ine tanı konduğu bildirilmiştir.¹⁰

Hastalığın tanısında sitogenetik analiz altın standart olup, mozaisizmlerde nadiren normal sonuç elde edilebilir. Böyle durumlarda, cilt veya testis biyopsi örneklerinden kromozom analizi yapılması önerilir.

Y kromozomu delesyon ve yeniden düzenlenmelerinin, cinsiyet kromozomlarının rekombinasyonu sırasında mayoz bölünmeyi etkileyebileceği ve bu nedenle de ayırlamama olaylarının sıklığını artırabileceği bildirilmektedir.¹¹ Y kromozomunun (Yq11) uzun kolunda bulunan AZF bölgesinin mikrodelesyonu, KS'den sonra erkek infertilitesinin 2. en sık genetik nedenidir. Nonobstrüktif azospermi veya şiddetli oligozoospermi (<5 milyon sperm/mL) olan hastalarda prevalans %10-15'tir.¹²

Bu çalışmada, infertilite ön tanısıyla Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezine (GETAM) başvuran ve KS tanısı konulan hastaların klinik bulguları ile sitogenetik ve moleküler genetik sonuçları değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmada, 2016 ve 2020 yılları arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, GETAM'a infertilite şikâyetiyle başvuran 412 olgudan KS tanısı konulan 50 hastanın klinik bulguları

ile sitogenetik ve moleküler genetik sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma, Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Kurulunun 7.7.2020 tarihli ve A-60 no.lu etik izni ile gerçekleştirildi.

KLİNİK BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen hastaların anamnezi alınarak öz/soy geçmişleri sorgulandı ve pedigrî analizleri yapıldı. Antropometrik ölçümleri ve fizik muayene bulguları kaydedildi.

SİTOGENETİK ANALİZLER

Hastaların karyotip analizleri için heparinli tüplere periferik venöz kan alındı ve fitohemaglutinin ile indüklenmiş besiyerlerinde 37 °C'de 72 saatlik lenfosit kültürü yapıldı. Kültür sonrası elde edilen metafaz preparatları, Giemsa-Tripsin G-bantlama tekniği kullanılarak boyandı ve 25 metafaz plağının analizi yapıldı. Mozaisimden şüphelenilen olgularda en az 100 hücre analiz edildi.

MOLEKÜLER ANALİZLER

Hastalardan, EDTA'lı tüplere periferik kan örnekleri alındı ve lökositlerden, standart yöntemler kullanılarak genomik DNA izolasyonları yapıldı (Wizard Genomic DNA; Promega, Madison, WI, ABD). Otomatik DNA fragmanı analizi için "AMXY marker"ı içeren STS'nin multipleks amplifikasyonu ve elektroforez ile 5 boyalı bir floresan sistemi kullanıldı (Chr.X: 104bp, Chr.Y: 109bp; Xp22.1, Yp11.2) ve genetik analizörde değerlendirildi (Applied Biosystems 3500 Prism, Thermo Fisher Scientific, USA). Kullanılan STS bölgeleri: AZFa bölgesi için sY82, sY83, sY84, sY86, sY88 ve sY1065; AZFb bölgesi için sY105, sY121, sY127, sY134, sY143 ve sY153; AZFc bölgesi için sY1191, sY1291, sY254 ve sY255; internal kontrol için ZFX/ZFY ve terminal sY160 bölgeleri çoğaltılarak fragman analizi yapıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışmanın istatistik analizleri SPSS versiyon 22.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, ABD) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde, numerik değişkenler ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen KS'li hastaların yaşları 25-49 (ortalama±SS, 31,04±1,84), boyları 1,68-1,90 (1,79±0,05) ve kiloları 56-100 (80,04±13,01) arasında değişmekteydi. Fizik muayenede; olguların %44'ünde normal sakal gelişimi, %28'inde jinekoma masti mevcut olup, testisler küçüktü. Testis volümü (mL) ortalamaları sağ 1,97±0,51, sol 2,12±0,66'ydi.

Hormon düzeyleri; FSH (mIU/mL) 16,77±13,29, LH (mIU/mL) 14,7±8,56, testosteron (ng/mL) 373,98±229,03, E2 (pg/mL) 70,96±12,52'ydi. Olguların klinik ve laboratuvar bulgularına ait bilgiler [Tablo 1](#)'de verilmiştir.

Olgularımızın 12 (%24)'sinin anne-babaları arasında akraba evliliği mevcuttu. KS'li olguların 40 (%80)'i evli olup, 9 (%36)'u preimplantasyon genetik tanı (PGT), 7 (%28)'si mikro testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) yöntemi uygulandığını belirtmişti. Evli olmayan bireylerde, PGT ve mikro TESE yaptıran olgu mevcut değildi. Mikro TESE yaptıran olguların tamamında, PGT yaptıran olguların 8'inde regüler tip (47,XXY), 1'inde mozaik tip karyotip (47,XXY/46,XY) gözlemlendi. Bu olguların hiçbirinde Y kromozom mikrodelesyonu saptanmadı. PGT ile sağlıklı çocuğa sahip olan 2 olgunun karyotipi ise 47,XXY bulundu ([Tablo 2](#)).

KS'li olguların %64'ünde sosyal kaygı ve utançlık mevcuttu ve eğitim-öğretim düzeyleri ise %40'ı ilköğretim, %8'i ortaokul, %28'i lise ve %24'ü üniversite mezunuydu.

Konvensiyonel sitogenetik analizi, olguların 46 (%92)'sında 47,XXY ([Şekil 1](#)), 2 (%4)'sinde mozaik 47,XXY/46,XY, 2 (%4) olguda ise nadir görülen mozaik 47,XXY/46,XX ve 47,XXY/46,XX/46,XY karyotipi gözlemlendi. Mozaik karyotipe sahip bu 4 olgunun sakal gelişimi ve testis boyutları normal olup, jinekoma masti mevcut değildi. Y kromozom mikrodelesyon analizi sonucunda sadece 1 hastada AZFc (sY1291) (%2) delesyonu tespit edildi. Bu hastanın karyotipi 47,XXY olup, PGT ve mikro TESE yöntemi uygulanan olgulardan değildi ([Şekil 2](#)).

TABLO 1: Klinefelter sendromlu hastalara ait klinik/laboratuvar bulguları ve normal değerlerin karşılaştırılması.

Klinik ve laboratuvar bulguları	n=50 (ortalama±SS)	Normal değer
Yaş	31,04±1,84	
Boy	1,79±0,05	1,74±6,9 ³³
Kilo	80,04±13,01	77,8±10,8 ³³
Testis volümü (mL)		
Sağ	1,97±0,51	18,13±3,85 cm ³ ³⁴
Sol	2,12±0,66	8,37±3,62 cm ³ ³⁴
Hormon düzeyleri		Referans aralığı
FSH (mIU/mL)	16,77±13,29	1,6-12,4
LH (mIU/mL)	14,7±8,56	0,8-6
T (ng/dL)	373,98±229,03	280-800
E2 (pg/mL)	70,96±12,52	7,6-42,6

FSH: Folikül stimüle edici hormon; LH: Luteinize edici hormon; T: Testosteron; E2: Östradiol.

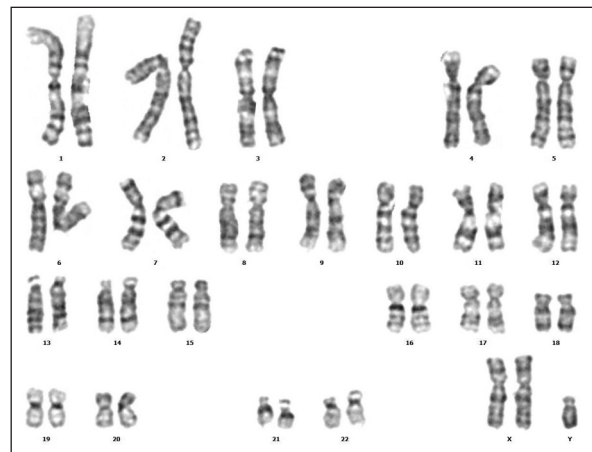
TABLO 2: PGT, mikro TESE yapılan ve sağlıklı çocuğa sahip olguların karyotip ve Y mikrodelenyon sonuçları.

PGT yapılan olgu no	Mikro TESE yapılan olgu no	Sağlıklı çocuğa sahip olgu no	Karyotip	Y mikrodelenyonu
1	1		47,XXY	-
2	2		47,XXY/46XY	-
3	3		47,XXY	-
4	4		47,XXY	-
5	5	5	47,XXY	-
6	6		47,XXY	-
7	7	7	47,XXY	-
8			47,XXY	-
9			47,XXY	-

PGT: Preimplantasyon genetik tani.

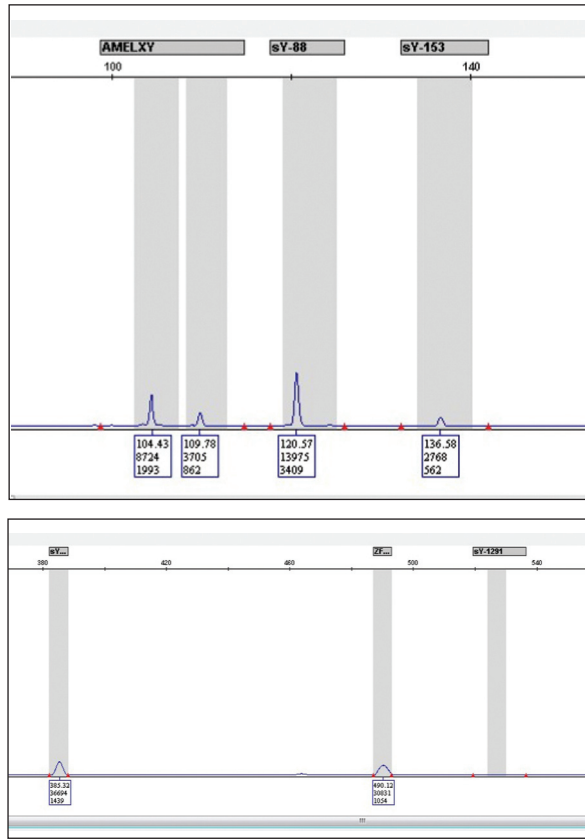
TARTIŞMA

KS, erkeklerde en sık görülen cinsiyet kromozom anomalisi olup, insidansı yaklaşık erkek yenidoğanda 1/500-1.000'dir.⁷ KS'nin nedeni parental olup, yaklaşık yarısı paternal mayoz I'deki cinsiyet kromozomlarının psödootozomal bölgelerindeki rekombinasyon başarısızlığından, maternal kaynaklı olguların ise çoğunluğu maternal mayoz I, diğerleri mayoz II ya da postzigotik mitotik hatalardan oluşmaktadır. Maternal mayoz I'deki hatalar, genellikle ileri anne yaşıyla ilişkili bulunmuştur.^{13,14} Mozaik olgularda, fenotip değişkenlik göstermekle birlikte testis gelişimi normal olabilir. KS'li olgularda X kromozom sayısı arttıkça, dismorfik bulgular daha sık olmak üzere ağır mental retardasyon da görülebilmektedir.^{13,15}



ŞEKİL 1: Regüler tip Klinefelter sendromlu bireye ait karyogram.

KS'li bireyler, doğumda fenotipik olarak normal olduklarından bu dönemde tanı konulması nadirdir.



ŞEKİL 2: AMELXY, AZF 1291 bölgesine ait fragman analiz görüntüsü.

Prepubertal dönemde tanı konabilen hasta oranı yaklaşık %10, yaşam boyu %25 kadardır. Hafif ve değişken fenotip nedeniyle bazı bireylerde yaşam boyu tanı bile konulamamaktadır.^{10,16} KS'li hastalar, polikliniklere sıklıkla infertilite şikâyetiyle başvurur. GETAM'a infertilite şikâyetiyle başvuran 412 bireyden 50'sine KS tanısı konuldu (%12,1). Literatürde, bu oran yaklaşık %4-5 kadardır.^{13,17} Merkezimizdeki oranın yüksekliği, izole KS'li olguların da infertilite ön tanısıyla refere edilmesinden kaynaklanmış olabilir.

KS'li hastalar uzun boylu, ince yapılı ve nispeten uzun bacaklı olup, genellikle puberteye kadar normal görünümüne sahiptirler. Bu olgular, puberteye normal zamanda erişmekle birlikte testisleri küçük kalır ve sakal gibi ikincil seks karakterleri az gelişir. Tanı, genellikle infertilite veya jinekomasti bulgusuyla konulur.^{3,6} Olgularımızın klinik özellikleri literatür verileriyle uyumlu olup, genellikle önikoid görünümde, uzun bacaklı ve uzun boyluydular ($1,79\pm 0,05$). Testislerin volümü, literatürde belirtil-

diği şekilde küçük olup (sağ $1,97\pm 0,51$, sol $2,12\pm 0,66$), olguların %44'ünde sakal gelişimi, %28'inde ise jinekomasti mevcuttu. Literatürde, jinekomasti oranının %28-75 arasında değiştiği belirtilmektedir.^{18,19}

KS, seminifer tübül disjenezi, azospermi ve yüksek serum gonadotropin seviyeleri ile karakterize olmakla birlikte serum FSH ve LH seviyeleri hafif yüksek, testosteron seviyeleri ise düşük seyredebilmektedir.^{3,20} Mozaik formlarda serum testosteron seviyeleri, genellikle normal seviyelerde olmasına karşın serum FSH seviyesinin hafif yüksek olduğu görülür. Olgularımızın serum FSH, LH, E2 seviyelerinin hafif düzeyde arttığı ve testosteron seviyelerinin ise normal düzeyde seyrettiği görülmektedir. KS'li olgularda hormonal değişiklikler de mevcut olup, kesin tanı ancak karyotip analiziyle konulmaktadır.

Literatürde, KS'li hastaların yaklaşık %80-90'ının karyotipi 47,XXY, %10-20'si 47,XXY/46,XY mozaik form oluştururken, diğer cinsiyet kromozomlarında oluşan abnormaliteler daha az sıklıkla görülmektedir.³ Çalışmamızda yapılan konvensiyonel sitogenetik analiz sonucunda 50 KS'li olgunun 46 (%92)'sında 47,XXY; 2 (%4)'sinde mozaik 47,XXY/46,XY; 2 (%4) olguda ise nadir görülen mozaik 47,XXY/46,XX karyotip gözlemlendi. Regüler (47,XXY) ve mozaik tip (47,XXY/46,XY) KS'li hastaların görülme sıklığı, literatür verileriyle uyumluydu. Ancak 2 olguda saptanan 47,XXY/46,XX ve 47,XXY/46,XX/46,XY karyotipi oldukça nadir gözlenen varyantlar olup, bugüne kadar literatürde sadece birkaç olgu bildirilmiştir.^{21,22} Mozaik karyotipe sahip 4 olgunun sakal gelişimi ve testis boyutları normal olup, jinekomasti mevcut değildi. Bu olguların fizik muayene bulguları, literatürde belirtildiği gibi mozaik olguların kliniğinin daha hafif seyrettiği bilgisiyle uyumluydu.¹³

İnfertilite nedeniyle başvuran KS'li olguların bazılarında Y kromozomunun tam veya parsiyel mikrolelesyonları da görülebilmektedir. AZF bölgesi (AZFa, AZFb, AZFc) mikrolelesyonlarına ise daha sık rastlanmaktadır. Literatürde, Y kromozomunun uzun kolundaki AZF bölgesi (AZFa, AZFb, AZFc) mikrolelesyonları %1-55 olarak bildirilmektedir.^{23,24} AZF bölgesinde en sık rastlanan delesyon

tipi AZFc bölgesindeki mikrodelesyonlar olup, görülme sıklığı %0,8-35 arasında değişmektedir.^{25,26} Çalışmamızda, Y kromozom mikrodelesyon analizi sonucunda, 1 olguda AZFc (sy1291) delesyonu tespit edilmiştir (%2).

Son yıllarda yardımcı üreme teknikleri kullanılarak, KS'li hastalar çocuk sahibi olabilmektedir. Bu amaçla spermatozoalar, TESE ile izole edilerek intrasitoplazmik sperm enjeksiyon yöntemi kullanılıp, ovum içerisine enjekte edilmektedir.^{27,28} Çalışmaya dâhil edilen KS'li olgularımızın %80'i evli olup, %4'ü sağlıklı bir çocuğa sahipti. KS'li bireylerin %36'sına PGT, %28'ine ise mikro TESE yöntemi uygulanmıştı. Mikro TESE yöntemi uygulanan 7 olgudan 2'sinin sağlıklı çocuğa sahip olduğu ve %28,5 oranında başarı elde edildiği belirlendi.

KS'li olguların çoğunda fenotipik heterojenite olmakla birlikte hafif-orta derecede nörogelişimsel ve/veya öğrenme zorlukları mevcuttur ve bu nedenle genel entelektüel yetenekleri popülasyonun biraz altındadır.^{29,30} KS'li olgularımızın %64'ünde yaşam kalitelerinde önemli bir unsur olan sosyal sorunlarla başa çıkmada zorluk, özellikle sosyal etkileşimler sırasında yüksek düzeyde sıkıntı ve utangaçlık mevcuttu. Eğitim-öğretim düzeyleri ise %40'ı ilkokul, %8'i ortaokul, %28'i lise ve %24'ü üniversite mezunuydu. Yapılan çalışmalarda, KS'li olguların sosyal kaygı, utangaçlık ve uygunsuz sosyal davranış gibi psikososyal ve duygusal sorunlar açısından risk altında olduğu, öğrenme güçlükleri ve sosyal bilişsel bozuklukların sonucunda yaşam kalitelerinin etkilenileceği belirtilmektedir.^{31,32}

SONUÇ

KS, sık görülen, iyi bilinen ve infertilite ile seyreden genetik bir hastalıktır. GETAM'a infertilite şikâye-

tiyle başvuran 412 kişiden 50'sine KS tanısı konuldu. Bu olguların 46'sı regüler, 4'ü mozaik olup, bunların 2'si sık görülen, 2'si ise çok nadir görülen mozaik karyotipe sahipti. Sadece bir olgunun Y kromozomunda AZFc (sy1291) delesyonu görüldü. KS'li olguların 40'ının evli olduğu, bunların 7'sine mikro TESE yöntemi uygulandığı, 2'sinin sağlıklı çocuğa sahip olduğu ve %28,5 oranında başarı elde edildiği belirlendi. Tüm olgularımızdaki klinik ve laboratuvar bulguları, literatür verileriyle uyumlu olup, ancak 2 olguda görülen farklı mozaik yapılar literatürde bugüne kadar sadece birkaç olguda bildirilmiş olup, bu nadir bulguların literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Aysel Kalaycı Yiğın, Mehmet Seven; **Tasarım:** Aysel Kalaycı Yiğın; **Denetleme/Danışmanlık:** Mehmet Seven; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Aysel Kalaycı Yiğın, Mehmet Seven; **Analiz ve/veya Yorum:** Aysel Kalaycı Yiğın, Mehmet Seven; **Kaynak Taraması:** Aysel Kalaycı Yiğın; **Makalenin Yazımı:** Aysel Kalaycı Yiğın, Mehmet Seven; **Eleştirel İnceleme:** Mehmet Seven; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Aysel Kalaycı Yiğın, Mehmet Seven; **Malzemeler:** Aysel Kalaycı Yiğın, Mehmet Seven.

KAYNAKLAR

- 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(11):615-27. [[Crossref](#)]
- Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature.* 1959;183(4657):302-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004;364(9430):273-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Tartaglia N, Reynolds A, Visoatsak J, Gronli S, Hansen R, Hagerman R. Behavioral phenotypes of males with sex chromosomal aneuploidy. *J Dev Behav Pediatr.* 2005;26(6):464-5. [[Crossref](#)]
- Linden MG, Bender BG, Robinson A. Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. *Pediatrics.* 1995;96(4 Pt 1):672-82. [[PubMed](#)]
- Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol.* 2007;4(4):192-204. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):622-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- 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(4):325-33. [[PubMed](#)]
- Kamischke A, Baumgardt A, Horst J, Nieschlag E. Clinical and diagnostic features of patients with suspected Klinefelter syndrome. *J Androl.* 2003;24(1):41-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Nieschlag E. Klinefelter syndrome: the commonest form of hypogonadism, but often overlooked or untreated. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(20):347-53. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Rajpert-De Meyts E, Ottesen AM, Garn ID, Aksglaede L, Juul A. Deletions of the Y chromosome are associated with sex chromosome aneuploidy but not with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011;100(6):900-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Foresta C, Ferlin A, Moro E, Marin P, Rossi A, Scandellari C. [Microdeletion of chromosome Y in male infertility: role of the DAZ gene]. *Ann Ital Med Int.* 2001;16(2):82-92. [[PubMed](#)]
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Chapter 6: The Chromosomal and Genomic Basis of Disease: Thompson & Thompson genetics in medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
- MacDonald M, Hassold T, Harvey J, Wang LH, Morton NE, Jacobs P. The origin of 47,XXY and 47,XXX aneuploidy: heterogeneous mechanisms and role of aberrant recombination. *Hum Mol Genet.* 1994;3(8):1365-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Samango-Sprouse C. Mental development in polysomy X Klinefelter syndrome (47,XXY; 48,XXXY): effects of incomplete X inactivation. *Semin Reprod Med.* 2001;19(2):193-202. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Berglund A, Viuff MH, Skakkebaek A, Chang S, Stochholm K, Gravholt CH. Changes in the cohort composition of turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter, 47,XXX and 47,XXY syndrome: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Collier B, Gorgoni B, Loveridge C, Cooke HJ, Gray NK. The DAZL family proteins are PABP-binding proteins that regulate translation in germ cells. *EMBO J.* 2005;24(14):2656-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Ratcliffe SH. Development of children with sex chromosome abnormalities. *Proc R Soc Med.* 1976;69(3):189-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Salbenblatt JA, Bender BG, Puck MH, Robinson A, Faiman C, Winter JS. Pituitary-gonadal function in Klinefelter syndrome before and during puberty. *Pediatr Res.* 1985;19(1):82-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Wang C, Baker HW, Burger HG, De Kretser DM, Hudson B. Hormonal studies in Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1975;4(4):399-411. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Velissariou V, Christopoulou S, Karadimas C, Pihos I, Kanaka-Gantenbein C, Kapranos N, et al. Rare XXY/XX mosaicism in a phenotypic male with Klinefelter syndrome: case report. *Eur J Med Genet.* 2006;49(4):331-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Mohd Nor NS, Jalaludin MY. A rare 47 XXY/46 XX mosaicism with clinical features of Klinefelter syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2016;2016:11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Reijo R, Alagappan RK, Patrizio P, Page DC. Severe oligozoospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome. *Lancet.* 1996;347(9011):1290-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Foresta C, Ferlin A, Garolla A, Moro E, Pistorello M, Barbaux S, et al. High frequency of well-defined Y-chromosome deletions in idiopathic Sertoli cell-only syndrome. *Hum Reprod.* 1998;13(2):302-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Sciarra F, Pelloni M, Faja F, Pallotti F, Martino G, Radicioni AF, et al. Incidence of Y chromosome microdeletions in patients with Klinefelter syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(7):833-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Ceylan C, Ceylan GG, Serel TA. The azoospermia factor locus-c region was found to be related to Klinefelter syndrome in Turkish patients. *Genet Mol Res.* 2010;9(2):1229-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Madgar I, Dor J, Weissenberg R, Raviv G, Menashe Y, Levron J. Prognostic value of the clinical and laboratory evaluation in patients with nonmosaic Klinefelter syndrome who are receiving assisted reproductive therapy. *Fertil Steril.* 2002;77(6):1167-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6263-7. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):4027. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Tartaglia N, Cordeiro L, Howell S, Wilson R, Janusz J. The spectrum of the behavioral phenotype in boys and adolescents 47,XXY (Klinefelter syndrome). *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010;8 Suppl 1(0 1):151-9. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Herlihy AS, McLachlan RI, Gillam L, Cock ML, Collins V, Halliday JL. The psychosocial impact of Klinefelter syndrome and factors influencing quality of life. *Genet Med.* 2011;13(7):632-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Simm PJ, Zacharin MR. The psychosocial impact of Klinefelter syndrome—a 10 year review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(4):499-505. [[PubMed](#)]
- Geschwind DH, Dykens E. Neurobehavioral and psychosocial issues in Klinefelter syndrome. *Learning Disabilities Research & Practice.* 2004;19(3):166-73. [[Crossref](#)]
- Koca Özer B. Secular trend in body height and weight of Turkish adults. *Anthropological Science.* 2008;116(3):191-9. [[Crossref](#)]
- Bahk JY, Jung JH, Jin LM, Min SK. Cut-off value of testes volume in young adults and correlation among testes volume, body mass index, hormonal level, and seminal profiles. *Urology.* 2010;75(6):1318-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]