

TC SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY KADIN DOĞUM VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TURNER SENDROMLU HASTALARIN KLİNİK,
LABORATUAR ve RADYOLOJİ BULGULARI AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Ayşe SAĞIN

Yönlendiren

Klinik Şefi

Doç. Dr. S. Erdal ADAL

İSTANBUL-2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz süresince iyi birer hekim olmamız konusunda elinden geleni yapan ve bizden desteğini esirgemeyen Başhekimimiz Sn. Dr. Rengin ŞİRANECİ 'ye,

Bakırköy Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Kadın Doğum Hastanesi'nde, ihtisas hayatım başladığı günden itibaren bana rehberlik eden, deneyim ve bilgilerinden istifade ettiğim, tezimi hazırlamamda bizzat yardımcı olan her konuda desteğini gördüğüm Klinik Şefim Sn. Doç. Dr. S. Erdal ADAL 'a,

Bizlere bebekleri sevdiren ve bebek dostu hastane olmamız konusunda bizi eğiten, emeklerini ödeyemeyeceğimiz Sn. Dr. Sultan KAVUNCUOĞLU ve Sn. Dr. Gönül AYDOĞAN 'a,

Tezimin oluşumunda büyük katkısı olan Dr.Erkut Öztürk'e,

İhtisas dönemimde bana destek olan ve hep yanımda olan arkadaşım Dr. Keziban Bulan'a,

Büyük bir sabırla tıp fakültesini bitirmemi ve uzman hekim olmamı bekleyen, her türlü fedakırlığı gösteren ve yanımda olan annem, babam ve kardeşlerime,

Minnettarlığımı sunuyorum...

Dr. Ayşe Sağın

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	7
Tarihçe.....	7
Epidemiyoloji.....	8
Patofizyoloji.....	8
Morbidite ve Mortalite.....	9
Cinsiyet.....	10
Öykü.....	10
Genel Fiziksel Özellikler ve Olgulara Yaklaşım.....	11
Sitogenetik.....	22
Psikososyal Gelişim.....	24
Tedavi.....	25
Hatsaların Takip Planı.....	29
MATERYAL ve METOD.....	32
Türk Çocuklarının Persentil Büyüme Eğrileri.....	35
BULGULAR.....	37
TARTIŞMA.....	52
SONUÇLAR.....	58
ÖZET.....	60
KAYNAKLAR.....	61

KISALTMALAR

TS	: Turner Sendromu
BH	: Büyüme Hormonu
AntiTPO	: Tiroid Peroksidaz Antikoru
DNA	: Deoksiribonükleaz
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
LH	: Lüteinizan Hormon
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
SD	: Standart Deviasyon
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
USG	: Ultrasonografi
AGA	: Antigliadin Antikoru
Ark	: Arkadaşları
DM	: Diabetes Mellitus
EMA	: Endomisyal Antikorlar
FISH	: Floresan İn Situ Hibridizasyon
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
PAR	: X Kromozomunun Psödootozomal Bölgesi
SN	: Sensörinöral
JRA	: Juvenil Romatoid Artrit

AST	: Aspartat Amino Transferaz
ALT	: Alanin Amino Transferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
VUR	: Veziko Üretral Reflü
TY	: Takvim Yaşı
KY	: Kemik Yaşı
ERT	: Estrogen Replacement Therapy
KBB	: Kulak Burun Boğaz
TPO	: Tiroid Peroksidaz Antikoru
TGA	: Tiroglobulin Antikoru
DEXA	: Dual energy X- ray Absorbsiometry
BMC	: Bone Mineral Content
BMD	: Bone Minarel Dansity

GİRİŞ VE AMAÇ

Turner sendromu, ilk olarak 1938 yılında farklı bir klinik durum olarak değerlendirildi ve tanımlandı. İnsidansı yaklaşık olarak her 2500 canlı kız bebek doğumunda birdir. Bu sendrom, dişilerde görülen en sık kromozomal anomalilerden biridir. Genel olarak X kromozomunun yokluğu veya X kromozomunun yapısal olarak anormal olması sonucu gelişir. Başlangıçta boy kısalığı, seksüel infantilizm ile dikkati çekmiştir. Daha sonra kromozom anomalisi saptanmıştır.

Pratikte Turner sendromu olan çocuklar yaşitlarıyla aynı aşı takvimi ve sağlık kontrolleriyle izleniyor, ama karşılaşabilecekleri ek sorunları olabileceğinden, takip ve tedavileri düzenlenmektedir (1,2,3).

Turner sendromuna dair bulgular çoğunlukla pediatristler tarafından görülür. Klinik bulguları arasında; büyüme geriliği, gonadal disgenezi, mikrognati, düşük ense saç çizgisi, kalkan göğüs, cubitis valgus, tekrarlayan otitis media, dördüncü metakarpalda kısalık, pigmente nevüsler, yele boyun, skolyoz, kifoz, hiperkonveks tırnak, işitme kayıpları vardır. Bunun yanında, renal anomaliler, kardiyovasküler anomaliler, hipertansiyon, hipotiroidizm, hiperlipidemi, osteoporozis, inflamatuvar barsak hastalıkları, tiroidit, karaciğer hastalıkları, gonadoblastom, glikoz intoleransı, dermatolojik problemlerde artış saptanmıştır (1,4).

Hastaların tanısında kromozom analizinin önemi büyüktür. Mozaik; 45,X0/46,XX-45,X0/47,XXX-45,X0/46,XY-45,X0/46,XX/47,XXX ve nonmozaik; 45,X0-46,X,i(Xq)-46,X,del(Xq)-46,X,del(Xp)-46,X,r(x) gibi karyotipler bulunur (1,5,6).

Klinik bulgular, laboratuvar ve radyolojik bulguları mozaik ve nonmozaik tiplerde farklı oranlarda saptanabilmektedir.

Hastaların izlemi ve karşılaşılan ek sorunların (hipotiroidi, büyüme hormon eksikliği, çölyak hastalığı, osteoporoz, karbonhidrat intoleransı, hiperlipidemi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, otit, işitme problemleri, kardiyovasküler anomaliler, renal anomaliler, hipertansiyon, gonadoblastom, psikososyal gelişim...) yakından takip edilmesi ve tedavilerinin planlanması gerekmektedir.

Klinik bulgular çoğunlukla Turner sendromu tanısına yaklaştırır, ancak kesin tanı kromozom analizi ile konulmaktadır.

Prenatal tanısı, genellikle başka bir endikasyon için (fetal anomali varlığı, ileri anne yaşı vb) yapılan fetal ultrasonografi, korion villusu veya amniotik sıvı hücrelerinde sitogenetik analizle konulur.(1,7,8)

Hastaların tedavisi planlanırken hipogonadizm, boy kısalığı, diğerk ek anomali ve klinik patolojiler, psikososyal sorunlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmada Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrin polikliniğinde Turner sendromu tanısı konulan veya başka bir sağıık kuruluşunda Turner sendromu tanısı alıp tarafımıza yönlendirilerek takibe alınan hastaların dosyaları incelenmiştir.

Hastalarda fenotipik özelliklerin belirlenerek, karyotip analizi ile mozaik-nonmozaik tiplerin saptanarak, direk grafi ile kemik yaşı, ekokardiyografi ile konjenital kalp hastalıkları, renal ultrasonografi ile böbrek anomalileri incelenmiştir. Kan şekeri, kolesterol, trigliserid, karaciğerk enzimleri, serbest T4, total T4, TSH, tiroid otoantikörleri, antigliadin ve antiendomisyum antikörleri, büyüme hormon düzeyleri bakılarak; hipotiroidi, hipertransaminezemi, Çölyak hastalığı, büyüme hormon eksikliği, oranları bulunulmaya çalışılmış, böylelikle Turner Sendromlu hastalarımızda genel bir tarama yapılması ve mevcut bulguların literatür bilgileri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1.1. Tarihçe

Turner sendromu, ik kez 1768 yılında anatomist Giovanni Morgagni tarafından, kısa boylu bir kadında postmortem renal malformasyonlar ve gonadal disgenezi saptanınca tanımlanmıştır (9).

Funke 1902 yılında konjenital anomalileri ve gonadal disgenezisi olan başka bir hastayı tarif etmiştir. Doğduğunda ayak sırtında şişlik olduğu belirtilen ve başvurduğunda 15 yaşında olmasına rağmen sekonder seks karakterleri gelişmemiş olan bu kızda “pterygium colli” , boy kısalığı, yüksek damak, düşük kulak saptamıştır(10,11).

Otto Ullrich, 1929 yılında Münih Pediatri Topluluğu’nun toplantısında, miadında 2850 gr doğan 8 yaşında bir kız hastada buna benzer klinik bulgular tanımlamıştır. Bu hastada ayrıca doğumdan sonra iki yıl boyunca devam eden lenfödemini olduğunu belirtmiş, boy kısalığı, pitozis, mikrognati, dar ve yüksek damak, düşük kulak, ense saç düşüklüğü, “cubitis valgus”, rudimenter meme başları gibi ek anomalilerin de olduğuna dikkat çekmiştir (10-11).

Meyer, 1931 yılında seksüel infantilizmi olan ama idrarında FSH bulunan, gonadotropin seviyeleri yüksek kız çocuğunu tarif etmiştir.

Turner, 1938 yılında “Endocrinology” dergisinde seksüel infantilizm, yele boyun, “cubitis valgus”, primer amenore saptanan yedi adet genç kadını rapor etmiş ve sendrom olarak tarif etmiştir (12,13).

Wilkins ve Fleischmann 1944’te follikülsüz over stroması benzeri bir dokunun ligamentum latum içinde olduğunu belirtmiş ve “ovarin genesis” terimini kullanmışlardır. Hastalığın adı 1954 yılında “gonadal disgenezis” olarak tanımlandı (14,15).

Polani ve arkadaşları, bu hasta grubunda bazılarının dişi fenotipte olmasına rağmen erkek kromotin yapısı taşıdığını tesbit etmişlerdir.

Ford, 1959 yılında “gonadal disgenezis” tanımı alan hastanın kemik iliği hücrelerinde 45 kromozom olduğunu saptamış ve daha ilerde bu durum seks kromozomu monozomisi olarak tanımlanmıştır (9,16,17). Sonra yapılan çalışmalarda ise normal fonksiyonları olan tek X kromozomunun olduğu ve diğer kromozomların ise kayıp veya anormal yapıda olduğu tesbit edilmiştir (18).

1.2. Epidemiyoloji

Tüm konsepsiyonların en az % 15’ nin abortus ile sonuçlandığı ve erken spontan abortusların en az yarısında kromozom anomalisinin olduğu tahmin edilmektedir. Her konsepsiyonda 45X0 karyotip sıklığı yaklaşık %3 kadardır. Bunların % 95-99’u spontan abortus ile sonuçlanır ve bu toplam abortusların % 5-10’ nu oluşturmaktadır (19). Bu durumda saptanan Turner sendromlu bebekler 45X0 karyotipindeki fertilizasyonların sadece küçük bir bölümünü yansıtmaktadır. Yani 45X0 genotipi yüksek intrauterin ölüm riski ile birliktedir (20).

Turner sendromu, 1500-2500 canlı kız bebek doğumunda bir görülmektedir. Çevresel risk faktörleri henüz tam olarak bilinmemektedir ve herhangi bir etken ile birliktelik saptanamamıştır. Hastalık genellikle ileri anne yaşından bağımsızdır. Bu sendromda mortalite oranı yükselmiştir. Kardiyovasküler defektler ve buna bağlı oluşan hastalıklar en sık ölüm nedenini oluşturmaktadır. Beklenen yaşam süresi kısalmıştır (21,22).

1.3. Patofizyoloji

Turner sendromu, kız bebekte X kromozomunun yokluğu veya yapısal anomali ile oluşan genetik bir tablodur. Mevcut kromozom kaybının mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Varolan X kromozomlarının %50-70’i anne

kaynaklıdır. Sonuçta karakteristik fenotipik özellikler mosaizm veya mosaizm olmadan ikinci X kromozomunun tam veya kısmi eksikliğinin kombinasyonuna bağlı oluşur.

X kromozomunun pseudootozomal bölgesinde lokalize PAR-1 bölgesi, lineer büyümenin kontrolünde majör lokus olarak kabul edilmektedir. PAR-1 içerisinde DNA'nın 170 kb'lık gen bölgesi SHOX gen parçasının; Turner sendromlu kızlarda, idiopatik boy kısalığı olan çocuklarda ve Leri-Weill sendromunda büyümeyi kontrol etmede önemli rol aldığı düşünülmektedir (1,2,8,23).

1.4. Mortalite ve Morbidite

Turner sendromlu hastalarda, bazı fenotipik özelliklerin yanında kardiyovasküler ve renal anomalilerin sıklığında da artış saptanmıştır.

Yenidoğan döneminde aort koarktasyonu, daha büyük çocuklarda başta aort diseksiyonu olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar mortaliteyi arttırmaktadır. Diabetes Mellitus ile ilişkili olan obezite ve hipertansiyon, kalp kapak hastalıklarına sekonder gelişen enfektif endokardit, renal anomalilere sekonder oluşan hipertansiyon ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları mortalite ve morbiditeyi etkilemektedir.

Tekrarlayan orta kulak iltihapları sonucu oluşan işitme kayıpları, strabismus ve renk körlüğü gibi görmeyi etkileyen birçok patoloji hastanın yaşam kalitesini düşürmektedir.

Skolyoz, kifoz ve lordoz gibi ortopedik problemler hastayı hem fizyolojik hem de psikolojik olarak kötü etkilemektedir.

Y kromozomu taşıyan mozaik formlarda artan gonadoblastom riski ve inflamatuvar barsak hastalıkları karşılaşılan diğer önemli mortalite ve morbidite etkenlerindendir (1,24,25,26).

1.5. Cinsiyet

Turner sendromu, sadece kızlarda görülür. Erkek Turner sendromu olarak tanımlanan Noonan sendromu ise hem kızlarda hem de erkeklerde görülür. Bu sendromda patoloji kromozomal değildir. Otozomal dominant kalıtım ile ilişkilidir ve Turner sendromu ile alakası yoktur (23,27).

1.6. Öykü

Hastalar incelenirken, şüpheli davranmak ve bazı işaretlerden yola çıkarak karyotip analizi ile tanıyı kesinleştirmek gerekir. Yenidoğan döneminde daha belirgin olarak ayak sırtında ödem görülmüş olması veya düşük doğum ağırlığı öyküsünün olması dikkat çekicidir.

10-11 yaşlarından önce yaşlarıyla aynı boy persentillerine sahip olmalarına rağmen bu hastalarda boy kısalığı en önde gelen şikayettir. Bunun yanında meme gelişimi, pubik kıllanma ve adet görme sorgulanmalıdır. Primer veya sekonder amenore büyük oranda yol göstericidir (7,23,28)

1.7. Genel Fiziksel Özellikler ve Olgulara Yaklaşım

ÇOK SIK (>%50)	SİK (<%50)	NADİR (<%5)
Büyüme geriliği	İşitme kaybı	Skolyoz
Gonadal disgenezis	Pigmente nevüs	Kifoz
El ve ayaklarda lenfödem	Yele boyun	Lordoz
Hiperkonveks tırnak	Renal anomaliler	Osteoporozis
Kulak anomalileri	Kardiyovasküler anomaliler	Gonadoblastom
Maksilla ve diş problemleri	Hipertansiyon	İnflamatuvar barsak hast.
Mikrognati	Tiroidit	Kolon kanseri
Düşük saç çizgisi	Hipotiroidizm	Nöroblastom
Kalkan göğüs	Glukoz intoleransı	JRA
Cubitis valgus	Hiperlipidemi	Karaciğer hastalıkları
Kısa 4. veya 5. metakarpallar		
Tibial ekzostozis		
Şişmanlığa yatkınlık		
Tekrarlayan otitis media		

Tablo 1 Turner sendromlu hastalarda klinik bulgular (29)

1.7.1. Kısa Boy

Boy kısalığı, genel olarak Turner sendromunda sabit bulgu olarak kabul edilmektedir. Normal gebelik süresini takiben doğan TS'lu bebeklerin doğum tartısı ve boy uzunluğu normale göre daha düşük bulunmuştur. Bu çocuklarda büyüme; sınırlı intrauterin büyüme hızı, süt çocukluğu ve çocuklukta yavaş büyüme, puberte döneminde büyüme patlamasının yokluğu ile karakterizedir (27,30,31,32).

Bu hastalarda ortalama doğum tartısı 2800 gr civarındadır (33). Çoğunlukla yaşamın ilk birkaç yılında boy persentilleri normal sınırlarda seyrettiğinden bu dönemde saptanmaları güç olmaktadır. Davenport ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaların büyük çoğunluğunun ilk 18 ayda büyümelerinin normal sınırlarda olduğunu tesbit etmişlerdir (34).

TS 'lu kızlarda boy persentili 95. persentilin üstünde bulunmaz. Bununla birlikte geç çocukluk dönemine kadar %50 persentil civarında kalabildiklerinden tanı koymakta güçlükler olabilir.

Boy kısalığının patogenezinin birçok faktör sorumludur. Karyotip, etnik köken, iskelet malformasyonları, puberte gelişiminin olmaması ve hormonal sorunlar etkili olmaktadır. Ayrıca kemik gelişiminde ossifikasyonun yeterince olmaması da rol oynamaktadır. Bu da, X kromozomu üzerinde olan ve lineer büyümede rol alan SHOX geninin yokluğuna veya intrauterin ödemin etkilerine bağlı oluşabilmektedir (35).

Bu hastalarda büyüme hormonu seviyeleri normal veya normalin altında bulunmuştur. Bazılarında ise parsiyel büyüme hormonu duyarsızlığı olabilmektedir (36).

İki-yirmi yaş arasında 30 TS 'lu çocukta yapılan bir çalışmada BH düzeyleri bakılmış; 2-8 yaşları arasında hormon seviyelerinin, sıklığı-gece salınımı normal düzeylerde bulunurken 9 yaşından sonra azaldığı görülmüştür. Bunun da büyük oranda puberte evresinde gonadal steroidlerin yokluğuna bağlı olabileceği düşünülmüştür (37). Östrojen salınımının azalmasına bağlı BH seviyesinin düşük

olduğu düşünölmüş. Bu çalışmada 9 TS 'lu hastaya 5 hafta süre ile östrojen verilmiş. Yaşları 11'in altında olan hastaların, BH seviyelerinin 2 kat kadar arttığı tesbit edilmiş (38). Bunun yanında farklı bir çalışmada ise östrojen tedavisinin BH seviyesinde önemli artış yapmadığı savunulmuştur (39).

Ovaryan yetmezlikte karaciğerde BH reseptörlerinin ekspresyonunun azaldığı, IGF-1 sentezinin azaldığı, BH pik sıklığında ve pulsasyonunda bozulma olduğu, GnRH 'a BH yanıtının yetersiz olduğu ve hipofiz kaynaklarının az olduğu saptanmıştır (40).

Lyon ve arkadaşları büyüme hormonu tedavisi almamış hastaları değerlendirmişler ve final boyu 142.9 cm olarak saptamışlar (41). TS'lu hastalarda ortalama boyun beklenen boydan 20 cm daha kısa olduğunu belirtmişler (42).

Büyüme geriliğinde karyotip farklılığının etkileri çok belirgin değildir. Fakat genel anlamda 46,XX ve 46,XY kromozomu olan mozaik formlarda boy daha uzun olabilmektedir (43).

1.7.2. Gonadal Disgenezis

X kromozomunun kısmi veya tam yokluğunun sonucu oluşur. 45,X0 kromozomuna sahip vakaların çoğunda fibröz stromadan oluşmuş ve içinde sayıları azalmış primordial foliküllerle karakterize overler vardır. Normal fetal overde yedi milyon oosit bulunur. Gebeliğin beşinci haftasından sonra oositlerin sayısı hızla azalır ve doğumda yaklaşık iki milyon oosit kalır. Bunun bir milyon kadarı aktif follikül içermektedir. Menarşta yaklaşık dört yüz bin oosit kalır. Fakat TS olan çocuklarda bu süreç daha hızlıdır. Sonuçta streak overler oluşur (2).

Mevcut fonksiyonel foliküllerin sayısına bağlı olarak klinik tablo değişkendir. Bazı hastalarda hiçbir şekilde pubertal gelişim olmaz. Bazılarında ise menarş, sekonder amenore, erken menapoz görölebilir.

İtalya’da 522 hastada yapılmış retrospektif bir çalışmada 45,X0 kromozomuna sahip hastalarda %14, mozaik kromozoma sahip hastalarda ise %32 spontan puberte görülmüştür (44).

Ovaryan yetmezliğin TS ‘lularda göstergesi; yükselmiş FSH ve LH hormon seviyeleridir. Özellikle FSH olmak üzere süt çocukluğu döneminde gonadotropinler yaşlarına göre daha yüksek seyreder. İki-üç yaşından itibaren seviyelerde azalma olur, 6-8 yaşta en alt seviyeyi görür, 10-11 yaştan sonra yine yükselmeye başlar. Ayrıca FSH seviyelerinin karyotipe bağlı olarak farklı olabildiği saptanmıştır. Mozaik formlarda gonadotropin seviyeleri daha az yükselir (2).

Bu hastaları değerlendirirken, iki önemli noktayı göz önünde bulundurmak gerekir. Ovaryan yetmezlik sonucu östrojen ve progesteron hormonlarının salınımı bozulacaktır. Pubertal gelişim için yerine koyma tedavisi uygulanmalıdır. Bir diğer nokta ise germ hücrelerinin kaybı ve infertilitedir. Özellikle mozaik formlar olmak üzere bu hastaların bazılarında spontan gebeliğin olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (1,3,4,27,28).

1.7.3. Kardiyovasküler Anomaliler

Turner sendromu tanısı aldıktan sonra hasta mutlaka kardiyolojik olarak da değerlendirilmelidir. Çünkü bu hastalarda kardiyovasküler anomali sıklığının %20 ile %40 arasında olduğu saptanmıştır (45). Kardiyovasküler anomaliler, monozomi X olan hastalarda yapısal X anomalisi olanlardan daha fazla görülmektedir. Ayrıca konjenital lenf ödemi ve yele boyunu belirgin olanlarda yine anomali riski artmıştır.

Tipik olarak sol kalp tutulumu daha belirgindir. Mazzanti ve arkadaşları 594 hastada çalışma yapmışlar, kardiyovasküler malformasyon sıklığını % 23 olarak bulmuşlar. Bununda %12.5’inde bikuspid aort kapağı, %6.9’unda aort koarktasyonu, %3.2’sinde aort kapak hastalığının olduğunu bildirmişlerdir (46).

Turner sendromlu hastalarda görülen diğer defektler arasında mitral kapak prolapsusu, pulmoner venöz dönüşün parsiyel anomalisi, hipoplastik sol kalp sendromu sayılabilir. Bu malformasyonların çoğunluğu endokardit yatkınlığını arttırır. Bu yüzden diş çekimi ve cerrahi girişimler öncesinde profilaktik antibiyotik kullanımı önerilmelidir(47,48).

Aort kökü dilatasyonu TS'lu hastaların %3-8' inde görülür. Bu anevrizma aort diseksiyonuna, rüptüre olmasına ve ölüme yol açabilir. Bu vakaların çoğunluğu aort diseksiyonuna yol açarken her diseksiyonun öncesinde aort kökü dilatasyonu saptanmayabilir (49,50,51).

Biküspit aort kapağı, sistemik hipertansiyon ve aort koarktasyonu; aort kökü dilatasyonu ve diseksiyonu olan hastaların yaklaşık %90'ında görülür (52).

Aort kökü dilatasyonun derecesinin saptanmasında ekokardiyografi yetersiz kalırsa tomografi ve MRG ile görüntüleme yapılmalıdır.

Bu bilgiler ışığında hastaların dikkatli bir kardiyolojik muayeneden geçirilmesi gerekmektedir. Çocukluk çağı boyunca muayenesi normal olan hastalarda ekokardiyografik değerlendirme rutin yapılmasa da kan basıncı, nabız ölçümleri, üfürüm kontrolleri yapılmalıdır.

1.7.4. Üriner Sistem Anomalileri ve Hipertansiyon

Turner sendromlu hastaların tanı ve takibinde doğumsal böbrek bozukluklarının saptanması gerekmektedir. Etiyoloji tam olarak bilinmiyor ama üreter tomurcuklanmasında erken bir defektin çift toplayıcı sistem oluşumuna neden olduğu düşünülmekte ya da böbreğin migrasyon kusuru olduğunda at nalı ve pelvik böbrek olduğu varsayılmaktadır. Bu renal anomalilerin direkt olarak mortalite ve morbidite üzerine etkisi olmasa da tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve üreteropelvik darlık oluşumuna zemin hazırladığından önem taşımaktadır (4,23).

ANOMALİ	İNSİDANSI
Çift Toplayıcı Sistem	%5-11
At nalı Böbrek	%10-16
Rotasyonel Anomaliler	%6-8
Ektopik Böbrek	%2.5-3.5
Agenesis	%2-5
Üreteropelvik Darlık	%3-5
Aberan Dolaşım	%2

Tablo 2 TS'daki renal anomaliler (53,54,55)

Normal popülasyona göre renal malformasyon riski Turner sendromlu hastalarda artmıştır. Birçok renal anomali klinik bulgu vermez ve sessiz kalır.

Altta yatan anatomik defektler idrar yolu enfeksiyonu riskini arttırdığından hastalar yakından izlenmeli ve gerektiğinde antibiyoterapi düzenlenmelidir.

Üriner sistemin doğumsal defektleri TS'lularda yaklaşık olarak %30 görülür (27). Lippe ve arkadaşlarının 141 Turner sendromlu hastada yaptıkları bir çalışmada intravenöz pyelografi ve ultrasonografi ile inceleme yapılmış, 47 hastada (%33) renal malformasyon saptanmıştır (55). Ayrıca bu çalışmada 45,X karyotipindeki hastalarda renal dismorfoloji %45, diğer karyotiplerde ise %18 saptanmıştır.

Türkiye'de 82 Turner sendromlu hastada yapılan çalışmada ise at nalı böbreğin prevalansı %11 olarak tespit edilmiş ve bu 9 hastanın 8'inde 45,X0 karyotipi bulunmuştur. Çift toplayıcı sistemin %21 oranında, çoğunlukla mozaik ve yapısal X anomalileriyle birlikte olduğu görülmüştür (56).

Hipertansiyon, çocuk ve erişkin Turner sendromu hastalarında görülebilmektedir. Renal veya kardiyolojik malformasyonlarla olsun ya da olmasın hipertansiyon sıklığı artmıştır (57). Turner sendromlu çocukların %7-17'sinde, erişkinlerin ise %20-40'ında kan basıncı yüksek seyretmektedir (57,58).

1.7. 5. Kraniyofasial ve İskelet Anomalileri

Turner sendromlu kızlarda epikantal kıvrım, ptozis, palpebral fissürler, maksiller ve mandibuler hipoplazi, retrognati ve mikrognati, belirgin ve malforme kulaklar, yele boyun, düşük ense saç çizgisi, kısa boyun başlıca anomalilerdir. Bunların birçoğunun sebebinin fetal ödem olduğu düşünülmektedir (26).

TS'li kızlarda ayrıca beslenme ve konuşma güçlüklerine sebep olan yüksek damak sıklığı da artmıştır. Küçük ve retrognatik çene maloklüzyon ve diğer diş anomalilerinin oluşumuna sebep olmaktadır.

Kemik anomalilerinin arasında en fazla kısa 4. metakarp ve “cubitis valgus” görülmektedir. Madelung deformitesi, sternumda deformite ve genu valgum görülen diğer patolojilerdir. Bu anomaliler 45,X monozomisinde daha sık görülürler. Fizyopatolojisinde SHOX “haploinsufficiency” ve fetal lenfödemin rol aldığı düşünülmektedir (1,23,59).

Bazı hastalarda hipoplastik veya hiperkonveks tırnaklar görülür. Bunlar klinik olarak sorun teşkil etmesede estetik olarak rahatsız edebilir. Bu çocuklarda multiple pigmente nevüsler görülür ve bunlar keloid formasyona yol açacağından cerrahi düzeltme gerektirebilir (60).

1.7. 6. Göz Problemleri

Turner sendromlu bireylerde en sık strabismus görülür. Altı ay ile 7 yaş arasındaki hastaların 1/3'ünde görülür (61). Ptozis %16-29, hipertelorizm %10, epikantus %10-45, renk körlüğü %2.7-10, mavi sklera %29, konjenital katarakt %4,2- 8,1 görülür (61,62).

Ön kamara anomalileri bu hastalarda daha sıktır ve konjenital glokom olarak kendini gösterir. Bu patolojilerin birçoğunun fetal lenf ödeme sekonder olduğu sanılmaktadır (26,63).

1.7. 7. Cilt Problemleri

Turner sendromlu hastalarda %27 oranında çok sayıda pigmente nevüs görülür. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Normal bireylere kıyasla bu hastalarda nevüslerin oluşumunda güneş ışığının etkisi gösterilememiştir. Bazı TS hastalarında malign melanom geliştiği görülsede, melanositik nevüsün malign transformasyona uğramadığı görülmüştür (64).

İmmün kökenli olan psöriasis, alopesi, vitiligo Turner sendromlu hastalarda normal populasyona göre daha sık görülmektedir (65).

1.7. 8. Osteopeni ve Ortopedik Problemler

Turner sendromlu bireylerde doğumsal kalça gelişim problemleri normal populasyona göre daha sık görülmektedir. Bu bulgu hastaların ilerleyen yaşlarda kalça artriti gelişme olasılığını artırır.

Skolyoz, lordoz ve kifoz oranı artmıştır. Kifozun erken tespit ve tedavisinin yapılması önemlidir. Aşırı kifoz ve skolyozun komplikasyonları arasında gelişim deformitelerini, sırt ağrısını, fiziksel görüntüden utanmayı sayabiliriz. Bazı vakalarda ise nörolojik ve kardiyopulmoner fonksiyon bozuklukları sekonder olarak gelişebilir (24).

Skolyoz oranı %10 kadardır (23). Osteopeni TS'lu büyük çocuk ve yetişkinlerde sıklıkla saptanmaktadır. Fizyopatolojisinde kemik displazisinin veya hipoöstrojenizmin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Kemik mineral yapısını değerlendirmek üzere DEXA (dual energy X-ray absorptiometry), BMC (bone mineral content), BMD (bone mineral density) kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada DXA yöntemiyle 45 yaşın üstü kadınların yarısında osteopeni bulunmuştur (66).

Hastalarda kırıklara yol açabilmesi nedeniyle osteopeni önemlidir. Ayrıca düşük kemik mineral yoğunluğuna sebep olan intrinsik bir takım etkenlerin olduğu düşünülmektedir (67,68).

1.7. 9. İşitme Problemleri

Doğumsal kraniyofasiyal anomalilerin yanında östaki tüplerindeki yetersiz havalanma sonucunda Turner sendromlu hastalarda orta kulak iltihabına yatkınlık artmıştır.

Anderson ve arkadaşları yaşları 2 hafta ile 71 yıl arasında değişen 79 TS vakasında tarama yapmışlardır ve büyük çoğunluğunun 10 yaşından önce kulak enfeksiyonu geçirdiğinin görmüşlerdir. Yüzde 8' inde kronik süperatif otitis media olduğunu, %68'inde işitme kaybının saptandığını, 51 vakada SN tipte (sensorinöral), 17 vakada iletim tipi veya mix tipte işitme kaybı olduğunu belirtmişlerdir (69).

Mozaizm gösteren hastalarda işitme problemi daha az görülmektedir. Stenberg ve arkadaşları yaşları 4-15 arasında değişen Turner sendromlu 56 kızda

araştırma yapmışlar, %58'inde SN tipte işitme kaybı tespit etmişleridir. Mozaizm gösteren hastalarda bu oran yine düşük olarak bulunmuştur . Hastalarda yaşla birlikte oranlarda artış görülmüştür (70).

1.7.10. Metabolik Hastalıklar

TS'lu hastalarda glukoz intoleransı normal bireylere göre daha sık görülmektedir. Forbes ve Engel tarafından 41 hastada yapılan çalışmada 6 hastada (%15), 30 yaşından sonra tipi belli olmayan diyabet saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada genel olarak TS'lularda tip 2 DM'ye yatkınlık olmasına rağmen eğer X izokromozomu söz konusu ise otoimmün mekanizmalara bağlı olarak tip 1 DM' nin daha sık görüldüğü ortaya koyulmuştur (71,72).

Genel olarak bu bireylerin %10-34'ü glukoz intoleransından etkilenmektedir. Tip 2 DM normal popülasyona göre 2-4 kat daha fazla ve daha erken yaşlarda görülmektedir (73,74,75).

Lipid metabolizmasında orta derecede bir bozulma söz konusudur. Kolesterol seviyesi ergenlerde yüksek olmasına rağmen küçük çocuklarda normal seviyelerde seyrederek (76).

Kilo fazlası olan, tip 2 DM açısından aile öyküsü olan, insülin direnci bulguları (akantozis nigrikans gibi) olan hastaların kan şekeri düzeyleri takip edilmelidir.

Metabolik hastaların yanında bu hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olabilmektedir. Başta gama glutamil transferaz olmak üzere alanin amino transferaz, aspartat transferaz, alkalen fosfatase seviyeleri yüksek saptanır. Ama bunun kronik karaciğer hastalığı ile ilişkisi bilinmemektedir (27).

El-Mansoury ve arkadaşlarının 218 hastada yaptığı bir çalışmada AST, ALT, GGT, ALP, viral hepatit serolojisi ve kan lipid düzeyleri ölçülmüş ve Turner sendromlu hastaların %36'sında 1 veya daha fazla parametrede yükseklik görülmüştür. En fazla etkilenen biyokimyasal parametre ise GGT olarak

bulunmuştur. Vakaların %51'i 45,X0 karyotipine sahip bulunmuş ve bunların %48'inde karaciğer enzimlerinde yükseklik bulunmuştur (77).

Turner sendromunda gastrointestinal problemler arasında ülseratif kolit ve Crohn hastalığı sık görülmektedir. Gravholt ve ark. TS'lu bireylerde enflamatuvar barsak hastalıklarının 2 kat arttığını belirtmişlerdir (57). Ayrıca bu bireylerde intestinal telanjiektazilere bağlı olarak intestinal kanama riskinin de olduğu belirtilmiştir. Bunun gelişimsel bir defekte bağlı olabileceği düşünülmektedir (78).

Çölyak hastalığının prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte TS'lu bireylerde sıklığının arttığı bilinmektedir (79,80). Bonamico ve ark. 389 TS hastasında Çölyak hastalığını AGA(anti gliadin antikorları), EMA(endomisyal antikorlar)'ya bakarak taramışlar antikorların pozitif saptandığı hastalara barsak biyopsisi yapmışlar. Yirmibeş hastada Çölyak hastalığı tespit edilmiş ve prevalansı %6.4 olarak belirlenmiştir (81).

1.7.11. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları ve Otoimmün Hastalıklar

Turner sendromlu hastalarda otoimmün patolojiler daha sık görülmektedir. Hashimoto tiroiditi, Çölyak hastalığı, enflamatuvar barsak hastalıkları, juvenil romatoid artrit görülme oranı artmıştır (82).

Hipotiroidizm sıklığı bu bireylerde artmış olarak bulunmuştur. Radetti ve arkadaşları 478 hastada araştırma yapmışlar ve %22.2 'sinde tiroid otoantikorlarını pozitif bulmuşlar. Bunlardan %27'si hipotiroidik, %3'ü tirotoksikti (83).

Otoimmün tiroid hastalığı diğer karyotiplerle karşılaştırıldığında izokromozom (46,X, r) karyotipinde daha sık ortaya çıktığı görülmüştür. Diğer otoimmün patolojiler de izokromozom karyotipinde daha sık görülüyor. Bu da X kromozomundaki anomalinin otoimmünite ile ilgili olduğunu düşündürmüştür (84). Bunun yanında bu sendromda sıklığın artış sebebi henüz tam olarak açıklanamamıştır.

1.8. Sitogenetik

Ortalama Turner sendromlu fetüslerin %95-98'i spontan abortusla sonuçlanır. Maternal kaynaklı tek X kromozomu daha sık görülmektedir. Vakaların 1/3 'üne yenidoğan döneminde, 1/3'üne çocukluk döneminde ve kalan 1/3'üne de ergenlik döneminde tanı konulur.

Karyotip	Palmer ve Reichmann(17) (%)	Hall ve Ark. (85) (%)	Park ve Ark. (86) (%)	Held ve Ark. (87) (%)
45,X0	58.2	55.0	61.8	20.7
46,XisoXq	7.3	5.5	6.0	5.7
45,X/46,XX	8.2	13.4	11.2	17.2
45,X/46,XisoXq	11.8	4.7	7.8	12.6
45,X/46,XringX	5.5	3.9	1.7	3.5
45,X/46,XY	5.4	3.1	2.6	2.3
45,X/46,XXp-	0.9	0.8	2.6	2.3
45,X/46,XXq-	0	1.6	1.7	3.5
45,X/47,XXX 46,XX/47,XXX	1.8	0.8	0.9	6.9
45,X/46,X+mar	0	0.8	0	18.4

Tablo 3 Turner Sendromlu Hastalarda Karyotip Sıklıkları(17,85,86,87)

Hastaların büyük çoğunluğunda gonadal disgenezi ve boy kısalığı vardır. Eğer TS şüphesi varsa tanıyı doğrulamak için en doğru yöntem karyotip analizidir (59,88,89). Anormal karyotip tanı kriteri X kromozomunun kısmi ya da tam yokluğudur. Hastaların yaklaşık yarısında 45, X0 kromozomu saptanmıştır.

Bulgular	45,X (%) (n=59)	Mozaik Turner(%) (n=41)
Epikantal katlantı	37	12
Pitozis	14	7
Miyopi	14	15
Kulak anomalisi	56	37
Düşük saç çizgisi	66	37
Yele boyun	51	27
Kalkan göğüs	66	39
Aort koarktasyonu	12	5
Üfürüm	46	39
Lenfödem	53	12
Tırnak anomalisi	53	20
Cubitis valgus	56	54
Renal anomaliler	32	20

Tablo 4 Mozaik ve Nonmozaik Karyotiplerde Klinik (90)

Klinik tanı, anomalilerin bütünü değerlendirilerek konur. Kesin tanı koydurucu malformasyon veya fenotipik özellik yoktur. X kromozomundaki anomalinin tipi ile (total kayıp, uzun koldaki kısmi kopma, izokromozomlar, çeşitli mozaizmler gibi) bulgular ve hastalığın seyri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır (91).

Turner sendromu ile ilgili genler X kromozomunun kısa koluna lokalizedir. X kromozomunun psödootozomal bölgesinde (PAR1) SHOX geni bulunmaktadır ve bu gen kısa boy ile bazı iskelet sistemi patolojilerinde rol oynamaktadır. SHOX geni 7 ekson içermektedir. Bu genin “haploinsufficiency” ‘si Leri-Weill sendromu ile Madelung deformitesi ve diğer iskelet anomalileri ile ilgili bulunmuştur (1,92,93).

Genel olarak Turner sendromu ailevi ve kalıtsal olmayıp, TS’lu çocuğu olan anneler için başka kromozom anomalili çocuk sahibi olma riski artmamıştır. Fertilite 45,X0 kromozomuna sahip kadınlar arasında nadirdir. Sadece puberteye giren kadınlarda mümkündür (94).

Y kromozomu, TS’lu %5-6’sında görülür. TS’lu kızlar Y kromozomu mozaizmi açısından floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle araştırılmalıdır. Bunun yanında hastada maskülinize genital yapı, pubertede virilizasyon, kliteromegali varsa Y mozaizmi akla gelmelidir. Bu hastalarda disgerminom ve gonadoblastom riski %7-10 artar. Bunlarda proflaktik gonadektomi önerilmektedir (50,95).

1.9. Psikososyal Gelişim

Turner sendromlu bireylerde mental gerilik beklenen bir bulgu değildir. Migeon ve arkadaşları ring X kromozomundaki küçük X kromozom inaktivasyon bölgesinin yokluğunun veya anomalisinin ciddi zeka geriliği ile ilgili olabileceğini belirtmişlerdir (96).

Görsel-uzaysal işleme, görsel ve algısal işlevler, dikkat, kısa dönem bellek, motor fonksiyonlar, yürütücü bellek ile ilgili yetersizlikler, matematikte zorlanma, hafıza problemleri, dikkat eksikliğinin bu bireylerde belirgin olduğu gösterilmiştir (97,98).

1.10. Tedavi

Turner sendromunda uzun süreli ve multidisipliner tedavi yaklaşımı gereklidir. Tanısı konulduktan sonra hastanın ana sorunları göz önünde bulundurularak takip ve tedavi planı yapılmalıdır. Başta hipogonadizm ve büyüme geriliği olmak üzere somatik anomaliler ve bunlara bağlı oluşabilecek klinik bulgular göz önünde bulundurulmalıdır.

I) Boy Kısalığı

İlk tanımlandığı yıllardan beri Turner sendromlu hastalarda en önemli klinik bulgulardan biri boy kısalığıdır. Bu amaçla birçok yöntem geliştirilmiş ve final boyu yakalamak için farklı tedavi seçenekleri denenmiştir.

Kısa boylu olan tüm kız çocukları (boyu %3 persentilin veya kız çocuklarının büyüme eğrisinde -2 SD altında olanlar) Turner sendromu şüphesi ile karyotip değerlendirmesine tabi tutulmalıdır. Klinik bulgular kuvvetle TS düşündürüyorsa sadece periferik kandan karyotip analizi yeterli olmayacaktır. Bu durumda fibroblast çalışmaları yapılarak karyotipleme yapılması önerilir.

Büyüme geriliğini saptadıktan sonra yaşa ve klinik duruma göre en uygun yöntem tayin edilmeli ve kullanılacak ilaçların etkileri ve olası yan etkileri aile ile tartışılmalı ve ortak karar alındıktan sonra tedavi ve takip planı yapılmalıdır.

Tedavide ilk yüz güldürücü sonuçlar sentetik büyüme hormonunun keşfiyle elde edilmiştir. İlk kez Rosenfeld ve ark. tarafından BH kullanılmış ve hastaların

hedef boylarını geçtikleri gösterilmiştir. Bundan sonra da yapılan birçok çalışmada TS'lu kızlarda BH ile tedavi edilenlerin, tedavi edilmeyenlere göre daha uzun boylu oldukları ve final boya ulaşabildikleri gösterilmiştir. BH tedavisi ile kemik yaşında belirgin bir artış olmadan büyüme hızında önemli artış sağlandığı ve final boyda pozitif etkisinin olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (99,100).

BH tedavisinin erken yaşlarda (4-6 yaş) başlandığında daha iyi sonuçlar verdiğini gösteren çalışmalar da var. Büyüme hormonunun etkisi uygulandıktan 1-2 yıl sonra azalabilmektedir, bunun için ergenlerde ilaç dozunun yaşla veya ergenlikle birlikte artırılması gerekebilmektedir (101).

BH tedavisinin başlama yaşı ve uygulama dozu hakkında farklı fikirler vardır. Fakat genel anlamda hastanın %50 percentil altına düşmesini takiben başlanması uygun görülmektedir. Erken yaşlarda başlama ile ilgili sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen yaşamın ilk 2 yılında tedavinin düzenlenmesini önerenler de var.

Dokuz-oniki yaşın altındaki hastalarda tedavi sadece büyüme hormonu ile yapılmalı. Önerilen doz ise 0.05 mg /kg / gündür (0.15 IU / kg / gün) . Büyüme 3-6 ay aralıklarla izlenmeli ve gerekli doz ayarı yapılmalıdır (102).

Yaşı büyük olan kızlarda (9-12 yaşın üstündekiler) ise boy percentili %50'nin altında iken BH tedavisine ek olarak oxandrolone gibi nonaromatize bir steroid kullanımının daha iyi sonuç vereceği düşünülmektedir. Bu anabolik steroidlerin sadece büyümeyi indüklemek için kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca bu ilacın kullanımı 8 yaşın altında uygun değildir. Önerilen doz 0.05 mg/kg/g altındadır. Hastalar mutlaka ilaç yan etkisi açısından izlenmeli ve yakından takibe alınmalıdır. Çünkü kliteromegali, virilizasyon ve glukoz intoleransı gibi yan etkileri vardır (102). Tek başına Oxandrolone kullanımının ilk 2-3 yılda hızlı bir büyüme sağladığı fakat uzun dönemde etkilerinin azaldığı da çalışmalarda gösterilmiştir (103).

Fransa'da Job ve arkadaşları multisentrik bir çalışma yapmışlar; burada tek başına büyüme hormonu kullanan ve oxandrolone+BH kullanan iki grubu karşılaştırmışlar. Kombine tedaviyi kullanan grupta büyüme hızını daha yüksek bulmuşlardır (104).

Stahnke ve arkadaşları 212 Turner sendromlu hastayla çalışma yapmışlar, BH'nin tek başına 28ü/ m2/ hafta verilmesi ile oxandrolone+ 18/ m2/ hafta BH verilmesinin final boyda aynı miktarda uzamayı sağladığını belirtmiş ve kombine kullanımını önermişlerdir(103).

ABD'nde ortalama yaşı 9.3 yıl olan Turner sendromlu hastalarda BH 0.05mg /kg/gün ve oksandrolone (0.0625mg/ kg/ gün) verilmiş. Sadece BH alan hastalarda büyüme hızı 4.5cm/yıl' dan 5.4cm/yıl'a yükselmiş. Bu etki ilk 2 yıl içinde görülmüş. BH ve oksandrolone birlikte verildiğinde büyüme hızı 6.7cm/yıl olarak bulunmuş. Final boy BH kullananlarda 150.4cm, BH ve oxandrolone kullananlarda 152.1cm olarak kaydedilmiş (104).

Büyüme hormonunun kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisinin olmadığı fakat otitis media gibi hastalıklar ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Bazı çalışmalar da hormon tedavisine bağlı kolon ve lenfatik sistem ile ilgili kanserlerde artış olduğu saptanmıştır. Bunun yanında BH etkisiyle insülin duyarlılığının azaldığı ve direncin olduğu gözlenmiştir. Bu da hastalarda kilo alımı ile sonuçlanabilmektedir. Tedavi alanlarda tip 2 DM görüldüğü ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte BH tedavisinin 7-8. yıllarında bu etkilerin azaldığı ve ilaç kesildikten sonra kliniğin düzeldiği ve geri dönüşümlü olduğu da gösterilmiştir (59).

Etinilestradiolün büyümeyi indüklemek amaçlı kullanımı konusunda farklı görüşler mevcuttur. Düşük dozda ERT(estrogen replacement therapy) ve BH+oxandrolone birlikte kullanımı denenmiştir. Önerilen doz 2µ/gündür. Fakat bu kombine tedavinin hedef boy üzerinde fazla etkili olmadığı, hatta östrojenin etkisiyle epifizlerin erken kapandığı ve buna bağlı olarak hedef boyun istenen düzeye ulaşmadığı iddia edilmiştir (105).

Büyüme hormonu tedavisi kemik yaşı 14 yaş üzerinde veya yıllık büyüme hızı bir önceki yıla göre 2.0 cm altında oluncaya kadar devam edilmelidir.

Bunun yanında ortopedik olarak kemik uzatma ameliyatları da denenmiştir. Fakat çocuk hasta grubunda yeteri kadar çalışma yapılmamıştır (27).

II) Hipogonadizm

Seksüel infantilizm Turner sendromunda önemli ve yaygın bir klinik bulgudur. Overlerde %90 gonadal yetmezlik mevcuttur. Ama bu hastaların yaklaşık %5-10'unda spontan pubertenin geliştiği görülmüştür. Yüzde 2-7'sinde ise spontan gebelik saptanmıştır (59, 106,107).

Over transplantasyonu mümkün oluncaya kadar puberte indüksiyonu için yerine koyma tedavisi geçerlidir. Bu amaçla etinilestadiol 12-13 yaşlarında 2µg/gün dozda başlanır (108,109).

Hastanın psikolojik ve fizyolojik ihtiyaçlarına göre pubertenin gelişmesi, yeterli final boyun oluşabilmesi için genel yaklaşım, 13 yaşlarında konjuge östrojenin (premarin) 0.3mg/gün başlanması ve 6-12 ay içinde dozun 0.625 mg/güne çıkarılmasıdır. Meme gelişimi Tanner evre 3 olunca, östrojen tedavisi 1-26 günler arasında kullanılırken ek olarak medroxyprogesterone 5-10mg (provera) 17-26 günler arasında tedaviye eklenmelidir. Progesteron eklendiğinde östrojenin endometrial hiperplazi ve karsinom riski azalacaktır (110).

Östrojen tedavisinden önce serum gonadotropin düzeyleri incelenmeli ve spontan puberte ihtimali dışlanmalıdır.

Medroxyprogesretone gibi bir progestin östrojen tedavisi başlandıktan sonra vajinal kanama oluşunca tedaviye eklenmeli ve aylık düzenli menarşın oluşması sağlanmalıdır.

Navot ve arkadaşları 1986 yılında overin olmadığı hastaya dışardan ovum implantasyonu yapmışlar ve endometrial siklusu uyarmışlar, sağlıklı bir gebelik oluşumunu sağlamışlardır. Bu da Turner sendromlu hastaların çocuk sahibi olabilme umudunu arttırmıştır (106).

1.11. Hastaların Takip Planı

Turner sendromuna prenatal olarak fetal ödem veya nukal kistik higromanın ultrasonografik olarak gösterilmesiyle tanı konulabilir veya şüphelenilebilir. Sol kalbi tutan kalp defektleri, renal anomaliler, büyüme geriliği rölatif olarak kısa ekstremiteler bu sendromu düşündürmelidir. Bazen de tesadüfen veya rutin kontrolde tanı konulabilir. USG ile TS düşündürecek herhangi bir anomali görülürse veya serum markırları anormal ise karyotipleme yapılmalıdır.

Klinik bulguların prezantasyonu sadece fetal karyotipleme ile önceden bilinemez. Kliniğin değişkenliği mozaizm ile artabilir. Karyotipleme sonrasında fenotipik anomaliler, dikkatli bir USG incelemesi ile netleştirilmelidir. Amniyotik sıvıda FSH ve testosteron değerleri erkek fenotipi tanımlamada yardımcı olabilir (111).

Aile, genetik uzmanı, pediatrist ve endokrinoloji uzmanı ile hastalığın genetik yapısı, fenotipik değişkenlik ve izlem hakkında konuşmalı ve bilgi edinmelidir. Boy kısalığı, zeka durumu, infertilite, eşlik eden patolojiler ve psikolojik durum hakkında aile mutlaka bilgilendirilmeli ve tedavi-takip planına aktif olarak dahil edilmelidir (29).

1. Turner sendromu tanısını doğrula ve karyotip analizini kontrol et. Y kromotini açısından periferik kan veya diğer doku örneklerinden kromozom analizini yap.
2. Özellikle erken süt çocukluğu döneminde olmak üzere çocuğun kalçalarını kontrol et (60).
3. İşitme testi yaptır.
4. Prenatal yapılan USG normal olsa da deneyimli bir kardiyologdan ekokardiyografi ile değerlendirme iste. Çünkü aort koarktasyonu ve biküspit aorta gözden kaçabilir.

5. Kan basıncını ve periferik nabızları kontrol et ve özellikle yenidoğan döneminde aort koarktasyonunu saptamak amacıyla 4 ekstremitte sistolik basıncını ölç.
6. Renal USG yaptır ve eğer anomali saptarsan mutlaka idrar yolu enfeksiyonu açısından takip et.
7. Aileye lenfödem uzun sürebileceğini veya tekrarlayabileceğini belirt.
8. Bazı hastalarda emme ve yutmada problemler olduğu saptanmıştır. Bu nedenle beslerken dikkatli olması gerektiğini belirt (112).
9. Eğer kardiyak anomalisi varsa subakut bakteriyel endokardit açısından profilaktik antibiyotik gerekliliğine karar ver.
10. Oftalmolojik değerlendirme yap ve özellikle strabismus saptarsan göz hekimine yönlendir.
11. Eğer yenidoğan döneminde yapılmadıysa işitme testi yaptır, 6 aylık ve 1 yaşındayken testi tekrarlat. Her muayenede seröz otit ve otitis media açısından değerlendir. Bu hastalarda işitme kayıpları olabileceğini unutma ve 3 aylık oluncaya kadar cihaz kullanımını öner.
12. Üriner sistem anomalisi varsa idrar analizi ve idrar kültürü yaptır ve gerekirse antibiyotik başla.
13. Otitis media geçirme riskini arttıran faktörler (pasif sigara içiciliği, biberonla beslenme...) hakkında aileyi bilgilendir ve persistan otitis media varsa timpanostomi tüp uygulaması için KBB bölümüne yönlendir.
14. Çocuğun büyümesini kontrol et. Büyüme geriliği saptarsan endokrinoloji bölümüne yönlendir.
15. Tiroid fonksiyon testlerini kontrol et. Genel olarak otoimmün tiroiditin yol açtığı hipotiroidizm sıklığı arttığı için yılda bir bu testleri tekrarla.
16. Skolyoz açısından yıllık kontrolleri yap. Lordoz ve kifozun sıklığı arttığı için bu açıdan hastayı değerlendir.

17. Eğer hipertansiyon varsa kardiyovasküler veya renal sebepler açısından daha detaylı araştırma yap.
18. Potansiyel okul problemleri (öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği, hiperaktivite, sosyal ilişkilerde problem..) açısından hastayı gözlemle.
19. Özellikle adolesan döneminde pigmente nevüsleri araştır. Eğer sürtünmeye açık bir alanda ise veya malign transformasyon riski taşıyorsa nevüsü aldır.
20. Hiperlipidemi açısından yılda bir kez lipid profili ölçümü yaptır. Aile öyküsü, DM, fazla kilosu olan hastalarda dikkatli ol.
21. Sekonder seks karakterlerini ergenlerde dikkatli olarak değerlendir. Mosaizm gösteren bireylerin 1/3'ü ergenliğe spontan girerler. FSH ve LH düzeylerini kontrol et. Artmış FSH ve LH düzeyleri östrojen tedavisini değerlendirmek için gereklidir. Tedavi sonrası FSH, LH düzeyleri doz açısından yardımcı olacaktır.
22. Gerekirse seks hormonu replasmanını planla.
23. Osteopeni oluşursa kalsiyum ve D vitamini replasmanını yap.
24. Büyüme geriliğı olan hastalarda büyüme hormonu tedavisini düzenle.
25. Verilen tedavilerde kullanılan farmakolojik ajanların yan etkileri açısından aileyi bilgilendir ve takip et.

MATERYAL ve METOD

Hastanemiz Endokrin ve Metabolizma polikliniğine başvuran ve tetkik edildikten sonra Turner sendromu tanısı almış hastalar ve başka sağlık kuruluşlarında Turner sendromu tanısı aldıktan sonra takip ve tedavi amacıyla tarafımıza yönlendirilen hastalar çalışma kapsamına alındı ve retrospektif yöntemle incelendi.

Çalışmaya 1999-2009 yılları arasında polikliniğimizde tanısı konulmuş veya daha önce tanı alıp tarafımızdan izlenen 73 Turner sendromlu hasta dahil edilmiştir.

Genel olarak boy kısalığı şikayeti ile başvuran hastaların klinik muayene bulguları araştırıldı, Boy ve kilo persentilleri not edildi, karyotip analizi, açlık kan şekeri, kolesterol, trigliserid, TT4, ST4, TSH, antitiroid antikorları, FSH, LH, büyüme hormon düzeyleri, antiendomisyum antikorları, antiigliadin antikorları, AST, ALT değerleri, el -bilek grafisi, renal USG, pelvik USG, ekokardiyografi ile hastalar değerlendirildi. Düzenli aralıklarla takibe çağırıldı. Uygulanan tedavilere yanıt değerlendirildi.

Hastaların, boy kısalığı, boy kısalığı+amenore, amenore, lenfödem ve vajinal kanama şikayetleri ile geldikleri, bir grupta ise şikayet olmadan tetkik edilirken Turner sendromu tanısı aldıkları saptandı.

Vakaların boy ve kiloları ölçüldü. 0-17 yaş için Türk çocuklarının persentil büyüme eğrileri (O. Neyzi, P. Binyıldız, H. Alp, İst. Tıp. Fak. Mecm., 41 Suppl. 74, 1978) kullanılarak hastaların boy ve kilo persentilleri bulundu.

Doğum tartısı bakıldı. <2500 gram ve >2500 gram olarak gruplama yapıldı.

Takibe alınan hastaların, cinsel gelişiminin değerlendirilmesi, Tanner evrelemesine göre yapıldı.

Vakaların başvurduğunda yapılan fizik muayenede saptanan bulgular (boy kısalığı, yüksek damak, kısa 4. veya 5. metakarp, geniş göğüs kafesi, skolyoz, yele boyun, düşük ense-saç çizgisi, konvex tırnak yapısı, lenfödem, multiple pigmente nevüsler, otit, işitme kaybı...) belirlendi.

Biyokimyasal parametreler değerlendirildi. Ön planda açlık kan şekeri, kolesterol, trigliserid, AST, ALT bakıldı. Parametreler, Hitachi Roche Modeller P 800 marka ve modellenli biyokimya analizöründe 0.5 ml serum kullanılarak kalorimetrik olarak çalışıldı.

Kolesterol için 70 mg/dL-230 mg/ dL, trigliserid için 70mg/dL-200 mg/dL, açlık kan şekeri için 70 mg/dL-110 mg/dL değerleri normal aralık olarak

kullanıldı. Normal aralık AST için 5 U/L-40 U/L, ALT için 5 U/L-41 U/L kabul edildi.

Hastaların pubertal gelişimini değerlendirmek amaçlı FSH ve LH değerleri bakıldı. Büyüme geriliği olan bu vakalarda tiroid fonksiyon testleri de yapıldı.

FSH (folikül stimüle edici hormon) , LH (luteinizan hormon) , TSH (tiroid stimulan hormon) , tT4 (total T4) , St4 (serbest T4) testleri Siemens Aduva Centaur hormon analizöründe 0.5 ml serum kullanılarak çalışıldı.

TSH için 0.5-5.5 mIU/ml, sT4 için 0.1 ng/dL-12 ng/dL, tT4 için 0.3 µg/dL-30 µg/dL, FSH için 0.3 mIU/mL-200 mIU/mL, LH için 0.07 mIU/mL-200 mIU/mL normal aralık olarak kabul edildi.

Turner sendromlu hasta grubunda otoimmün hastalıkların fazla görüldüğü bilinmektedir. Bu nedenle, tiroid fonksiyon testleri normal olsa da hastaların otoantikör düzeylerine bakıldı. Anti TPO (tiroid peroksidaz antikoru) , anti TG (tiroglobulin antikoru) çalışıldı.

Anti TPO, İmmulate 2000 cihazında 5 cc kandan temin edilen 1 cc serum kullanılarak, chemiluminescent immunometric yöntem ile çalışıldı. Bu parametre için 34 IU/mL altındaki değerler negatif olarak kabul edildi.

Anti TG, İmmulate 2000 cihazında 5 cc kandan temin edilen 1 cc serum kullanılarak, chemiluminescent immunometric yöntem ile çalışıldı. Bu parametre için 40 IU/mL altındaki değerler negatif olarak kabul edildi.

Vakaların büyüme hormon seviyelerini saptamak amacıyla Klonidin ve L dopa ile uyarı testi yapıldı. Ara değerler olduğunda veya ileri derecede büyüme geriliği olan hastalarda bunun yanında uyku testi de yapıldı.

Klonidin için 5 örnek serum alındı. 0 .dakika, 30. dakika, 60. dakika, 90. dakika ve 120. dakikada serum büyüme hormon seviyeleri kaydedildi.

L dopa için 7 örnek serum alındı. 0 .dakika, 30. dakika, 60. dakika, 90. dakika ve 120. dakika, 150. dakika ve 180. dakikada serum büyüme hormon seviyelerine bakıldı.

Klonidin ve L dopa için hGH testi, serumda Enzyme İmmünoassay-Elisa metoduyla 0.5 ml alınarak çalışıldı. 10 ng/mL altındaki değerler yetersiz yanıt olarak değerlendirildi. Uyku testi, hasta uykuya daldıktan sonra, önceden açılan damar yolundan 30 dakikalık aralarla 18 kan örneğinin alınıp BH seviyesi bakılması ile yapıldı.

Turner hastalarında Çölyak hastalığı aranması ilkesi uyarınca; antiigliadin ve anti endomisyum antikorlar, Allegra cihazında 5 cc kandan eldilen 1 cc serum örneğinde, İFA (İmmün floresan) yöntemi kullanılarak bakıldı.

Antiigliadin IgA ve antiigliadin IgG için 12 AU/ mL altındaki değerler negatif, 18 AU/mL üzerindeki değerler pozitif kabul edildi.

Endomisyal antikorlar için 10 U/mL değerlerinin altı negatif, 10 U/mL değeri ve üzeri pozitif kabul edildi.

Hastaların takvim yaşı ve kemik yaşı kıyaslandı. El-bilek grafisi ile kemik yaşı tayin edildi, takvim yaşı ile kıyaslandı.

Çalışmaya alınan hastalarda renal patolojileri saptamak amacıyla renal USG yapıldı. Siemen Acuson X 150 cihazı ile değerlendirme yapıldı.

Kardiyolojik malformasyonların hasta grubumuzda gösterilmesi için ekokardiyografi yapıldı. Cihaz olarak Acuson Cypress kullanıldı.

Tanı ve takipleri yapılan hastaların aldığı tedaviler belirlendi. Büyüme hormonu, estrogen, büyüme hormonu+ estrogen, kalsiyum+ D vitamini tedavisi alanlar ve gonadektomi yapılan vakalar sınıflandırıldı.

Verilerin değerlendirilmesi istatistiksel “ SPSS for Windows Version 11.5, SPSS Inc, U.S.A.” paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

Gruplar arası ortalamaların değerlendirilmesinde Mann-Whitney U, oranların karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık **p< 0.05** olarak değerlendirilmiştir.

KIZ

İsim:..... Notlar:.....

İlk Muayene Tarihi:.....

Doğum Tarihi:.....

Doğum Ağırlığı:.....

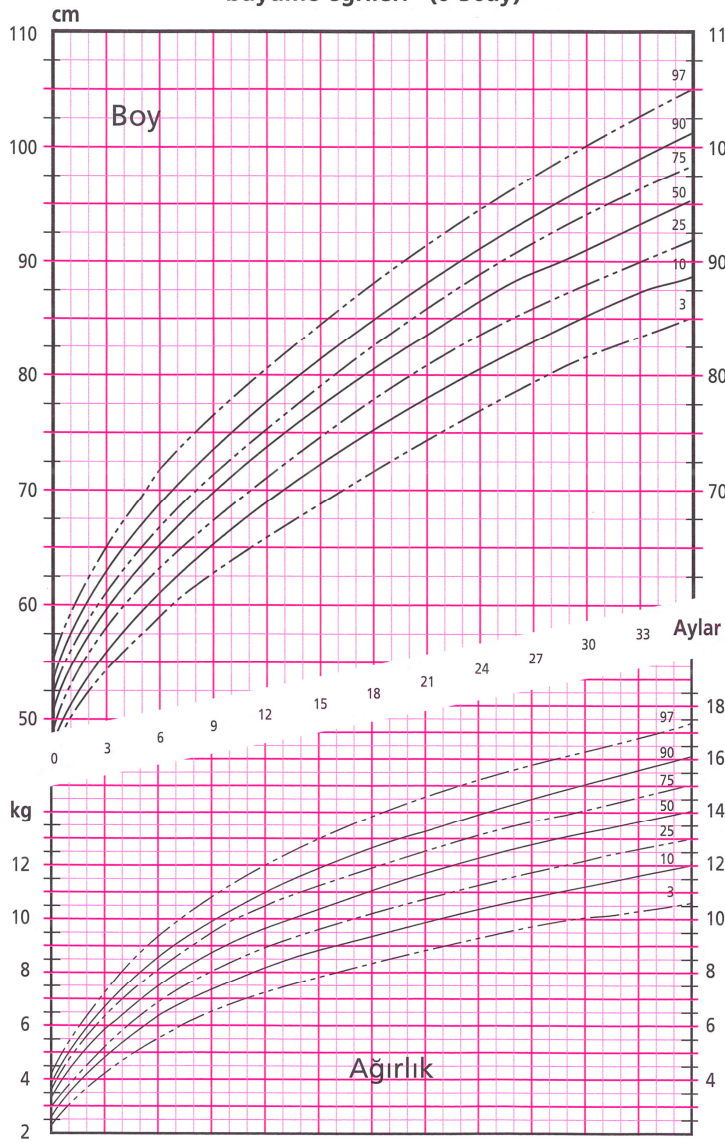
Doğum Boyu:.....

Anne Boyu:.....

Baba Boyu:.....

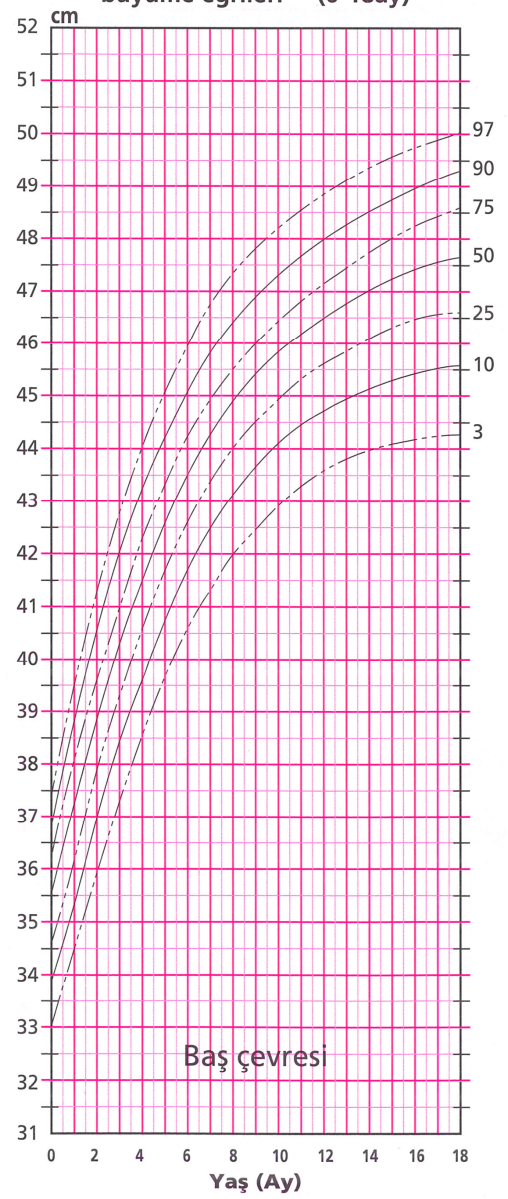
Hedef Boy:.....

Türk çocuklarının persentil büyüme eğrileri* (0-36ay)



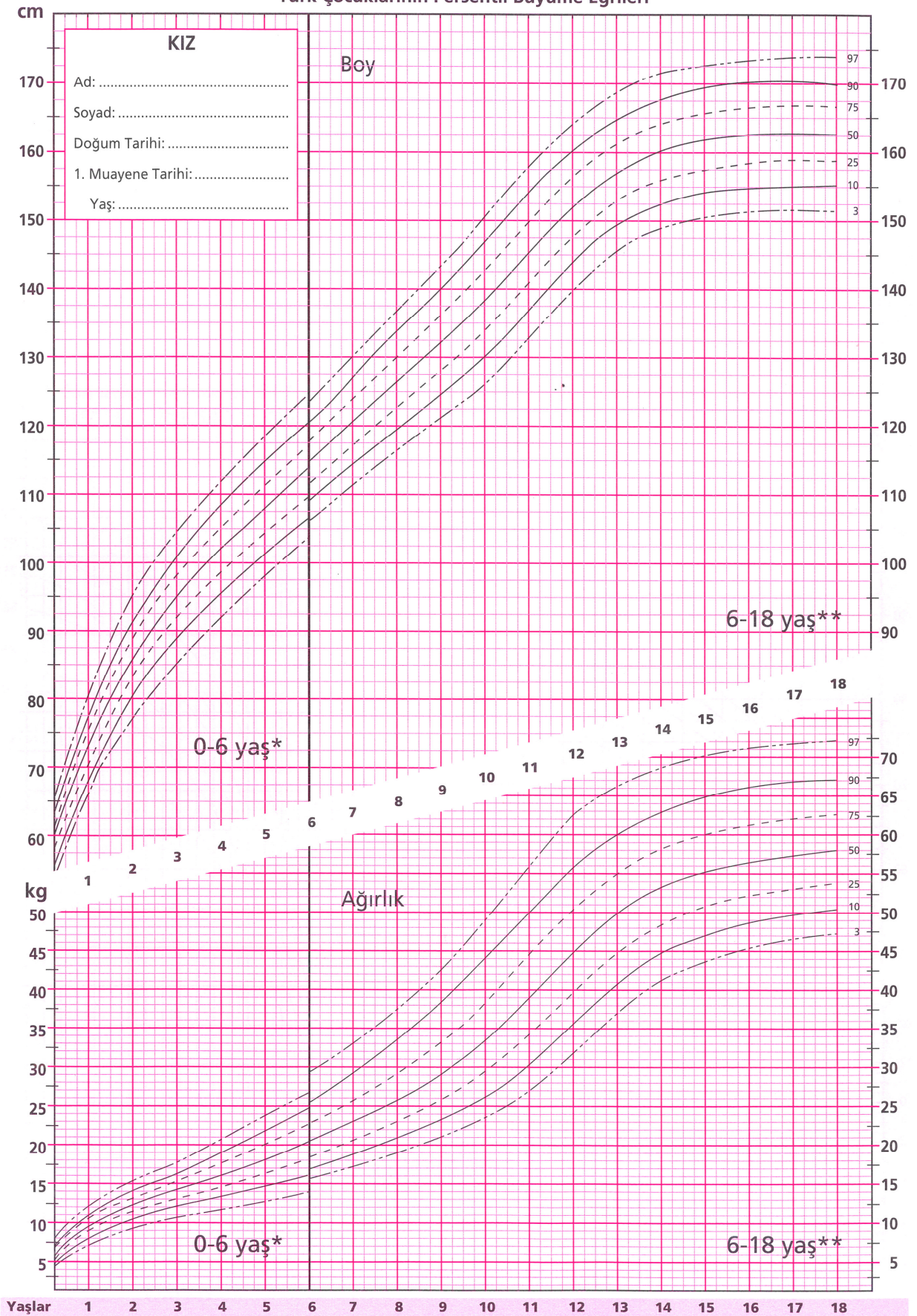
* O. Neyzi, P. Binyıldız, H. Alp. İst. Tıp Fak. Mecm.1978; 41: (Suppl. 74): 3-22.

Türk çocuklarının persentil büyüme eğrileri (0-18ay)**



** O. Neyzi, H. Günöz, S. Eraslan, R. Bundak, 1985 (Basılmamıştır).

Türk Çocuklarının Persentil Büyüme Eğrileri



* O. Neyzi, P. Binyıldız, H. Alp. İst. Tıp Fak. Mecm.1978; 41: (Suppl. 74): 3-22.

** O. Neyzi, A. Furman, R. Bundak, H. Günöz, F. Darendeliler, F. Baş. Acta Paediatrica, 2006; 95: 1635-41.

BULGULAR

2. 1. Vakaların Genel Özellikleri

Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrin ve Metabolizma polikliniğine 1999-2009 yılları arasında izleme alınan, tetkikler sonucunda Turner sendromu tanısı konulan ve farklı sağlık kuruluşlarında Turner sendromu tanısı aldıktan sonra tarafımıza yönlendirilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya alınan 73 Turner sendromlu kızın yaş aralığı 6 ay ile 17 yaş arasında olmakla birlikte ortalama yaş 11.20 ± 3.6 yıl olarak saptandı. Nonmozaik karyotipe sahip olanlarda yaş, 10.7 ± 4.1 yıl, mozaik karyotipe sahip olanlarda ise 11.8 ± 2.9 yaş ortalaması saptandı.

Tablo 5 Vakaların Başvuru Nedenlerinin Dağılımı

Şikayet	Vaka Sayısı	%
Boy kısalığı	51	69.9
Şikayeti olmayanlar	11	15.1
Lenfödem	4	5.5
Boy kısalığı + amenore	3	4.1
Amenore	3	4.1
Vajinal kanama	1	1.4

Vakaların 11'i (%15) farklı sağlık kuruluşlarında Turner sendromu tanısı almış ve takip, tedavi amaçlı hastanemize yönlendirilmişti. 62 hasta (%85) ise polikliniğimizde tetkikleri sırasında Turner sendromu alan bireylerden oluşmaktaydı.

Başvuru şikayetleri dikkate alındığında, bireylerin % 15.1’inde şikayet olmadığı, % 69.9’unda boy kısalığı, % 4.1’inde boy kısalığı ile birlikte amenore, %4.1’inde sadece amenore, %5.5’inde lenfödem, % 1.4’ünde ise vajinal kanama nedeniyle başvurduğu saptandı.

Tablo 6 Tanı Aldıkları Dönemde Hastalarda Saptanan Bulgular

Tanı bulguları	n	%
Boy kısalığı	69	94.5
Düşük ense saç çizgisi	49	67.1
Yüksek damak	38	52.1
Cubitis valgus	28	38.4
4. veya 5. metakarp kısalığı	24	32.9
Kalkan göğüs	24	32.9
Ayrık meme başı	19	26.0
Yele boyun	15	20.5
Konvex tırnak	12	16.4
Otit veya işitme kaybı	11	15.0
Amenore	10	13.7
Pigmente nevüs	8	11.0
Skolyoz	5	6.84
Lenfödem	5	6.84
Göz patolojisi	5	6.84

Hastaların başvurdukları dönemde veya tanı aldıklarında fizik muayene bulguları değerlendirildi. Hastaların, 69'unda (%94.5) boy kısalığı, 49'unda (%67.1) düşük ense saç çizgisi, 38'inde (%52.1) yüksek damak, 28'inde (%38.4) cubitis valgus, 24'ünde (%32.9) dördüncü metakarpalda kısalık, 24'ünde(%32.9) kalkan göğüs, 19'unda (%26.0) ayrık meme başı, 15'inde (%20.5) yele boyun, 12'sinde (%16.4) konveks tırnak, 10'unda (%13.7) amenore, 8'inde (%11.0) multiple pigmente nevüs, 5'inde (%6.8) skolyoz saptanmıştır. Ayrıca vakaların 9'unda (%12.3) tekrarlayan orta kulak enfeksiyonu, 2'sinde (%2.7) işitme kaybı, 3'ünde (%4.1) strabismus, 1'inde (%1.4) nistagmus, 1'inde (%1.4) katarakt bulundu.

Çalışmaya alınan hastaların %68.5'i (50) prepubertal, %31.5'i (23) pubertal dönemdeydi.

Tablo 7 Vakalarda Karyotip Dağılımı

Karyotip	n	%
45,X0	32	43.8
45,X0/46X,i(xq)	11	15.0
45X0/46XX	7	9.5
46Xi(xq)	7	9.5
45X0/46X+mar	5	6.8
45X0/46X,r	4	5.4
45X0/46X,del,p	3	4.1
45X0/46X,del,q	1	1.3
45X0/47XXY	1	1.3
Diğer yapısal anomaliler	2	2.7

Turner sendromu tanısını koymak amacıyla karyotip analizi yapıldı. % 43.8’inde (32) 45X0, %15.0’ında (11) 45X0/46X,i(xq), %9.5’inde (7) 46X,i(xq), % 9.5’inde (7) 45X0/46XX, %6.8’inde (5) 45X0/46,x+mar, %5.4’ünde (4) 45X0/46,x,r, %4.1’inde (3) 45X0/46X,del(p), %1.3’ünde (1) 45X0/46,del(q), %1.3’ünde (1) 45X0/47XXY, %2.7’sinde (2) diğer yapısal anomaliler tesbit edildi.

Vakaların %53.4’ü nonmozaik (% 43.8 45X0 karyotipte), %46.6’ sı mozaik formdaydı.

Tablo 8 Vakaların el-bilek grafisi ile değerlendirilmesi

El bilek grafisi	n	%
KY<TY	52	71.2
KY=TY	16	21.9
KY>TY	5	6.8

Bireylerin el-bilek grafisi ile kemik yaşı tayin edildi. Vakaların 52’sinde (%71.2) kemik yaşı, takvim yaşından küçüktü, 16’sında (%21.9) kemik yaşı takvim yaşına uygundu, 5’inde (%6.8) kemik yaşı takvim yaşından büyüktü.

Doğum tartıları göz önüne alınınca 10 hastanın (%13.7) 2500 gr altında, 63 hastanın (%86.3) ise 2500 gr üzerinde doğduğu görülmüştür.

Hastaların biyokimyasal parametrelerinden açlık kan şekeri, kolesterol, trigliserid, AST (aspartat transferaz), ALT (alanin amino transferaz) değerlerine bakıldı. BH tedavisi öncesinde, 4 vakada (%5.4) açlık kan şekeri yüksek bulundu ve bunların birinde (%1.4) tip I DM saptandı. Kolesterol ve trigliserid bakıldı. Kolesterol 4 hastada (%5.4), trigliserid 3 hastada (%4.1) yüksek bulundu.

Tablo 9 Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Parametreler (normal değerler)	Normal n(%)	Yüksek n(%)
Açlık kan şekeri (70-110 mg/dL)	69(%94.5)	4(%5.4)
Kolesterol (70-230 mg/dL)	69(%94.5)	4(%5.4)
Trigliserid (70-200 mg/dL)	70(%95.9)	3(%4.1)
AST -ALT değeri (5-40 U/L)	62(%84.9)	11(%15.0)

Karaciğer transaminaz düzeyleri incelendiğinde; 11 vakada (%15.1) değerlerin artmış olduğu saptandı.

Hastaların 1'inde (% 1.36) AGA (antigliadin antikorları), EMA (endomisyel antikorlar) pozitif olup yapılan ince barsak biyopsisi Çölyak hastalığı ile uyumlu bulundu. Vakaların 1'i (%1.36) otoimmün tiroidit ve otoimmün hepatit olarak tanımlandı, 1'inde (%1.36) anti HAV IgM ve HBs Ag pozitif olup hepatit A+hepatit B tanısı ile takibe alındı.

İzoniazid kullanan 1 hastada (%1.36) kan transaminaz düzeyleri yüksekti ve ilaç kesilince düzeyler normale döndü. Diğer 7 hasta (%9.5) hipertransaminezemi tanısı ile pediatrik gastroenteroloji bölümü tarafından da takip edilmektedir.

Tablo 10 Vakalarda Tiroid Patolojileri

Tiroid patolojisi	n	%
Hipotiroidi	12	16.7
Tiroidit	2	2.7
Tiroidit+ hipotiroidi	4	5.2

Tablo 11 Otoantikor Pozitifliğinin Değerlendirilmesi

Tiroid otoantikorları	n	%
Tiroid peroksidaz antikorları	5	%6.84
TGA (tiroglobulin antikorları)	5	%6.84

Hastaların geneli değerlendirildiğinde tiroid ile ilgili patoloji 14 bireyde (%19.2) vardı. Vakalar içinde 4 hastada (%5.2) tiroidit ve hipotiroidi, 2 hastada (%2.7) tiroidit, 12 hastada (%16.7) sadece hipotiroidi saptandı. Bakılan tiroid otoantikorları göz önüne alındığında 4 vakada tiroid peroksidaz ve tiroglobulin (%5.5) pozitif. Bir vakada (%1.36) sadece TPO, 1 vakada (%1.36) sadece TGA pozitif bulundu.

Tablo 12 Büyüme Hormonu Eksikliğinin Hastalarda Saptanması, Tedaviye Etkisi

Yapılan testler	GH Verilenler n(%)	GH Verilmeyenler n(%)
L Dopa ve Klonidin (<10 ng/dL)	34 (55.7)	2 (3.2)
L Dopa ve/veya Klonidin (>10 ng/dL))	8 (13.2)	11 (18.0)
+Uyku Testi yapılanlar	6 (9.8)	0 (0)

Hastaların 61 ‘inde (%85.6) büyüme hormonu değerlerine bakıldı. Büyüme hormon seviyesine bakılmayan 12 hasta ileri yaşta başvurmuşlardı ve kemik yaşları ileriydi. Bu 12 hastanın (%16.4) 1’inde ileri derecede büyüme geriliği olduğundan büyüme hormon tedavisi verildi.

Vakaların büyüme hormon seviyeleri değerlendirilirken L-Dopa ve klonidin ile büyüme hormon uyarı testleri yapıldı. Bu testlerde sınırda değerler saptananlar, ileri derecede büyüme geriliği olan hastalar için uyku testi yapıldı.

LDopa ve klonidin uyarısı ile büyüme hormonu seviyeleri vakaların 36’sında (%59.9) düşük, 19’unda (%31.1) normal bulundu. 6 vakada (%9.8) ise bu uyarı testleri ile GH seviyeleri normal sınırlarda olması nedeniyle uyku testi yapıldı ve GH düzeyi düşük bulunarak tedavi başlandı.

Tablo 13 Renal Malformasyonların Dağılımı

Renal USG sonuçları	n	%
At nalı böbrek	9	12.5
VUR	5	6.9
Çift toplayıcı sistem	1	1.4

Çalışmaya alınan vakaların 9’unda atnalı böbrek, 5’inde VUR (vezikoüretal reflü), 1’inde çift toplayıcı sistem görüldü.

Tablo 14 Kardiyovasküler Malformasyonların Dağılımı

Ekokardiyografi sonuçları	n	%
Biküspit aorta	7	10.6
Mitral yetmezlik	5	7.6
Triküspit yetmezliği	4	6.1
MVP	4	6.1
Aort stenozu	3	4.5
Aort koarktasyonu	3	4.5
PY-ASD-VSD-MS	6	9.1

Turner sendromlu 73 hastadan 66'sına (%90.4) ekokardiyografi yapıldı. Bunun sonucunda 25 hastada (%37.9) kardiyolojik malformasyon saptandı, 7'sinde (%10.6) biküspit aorta, 5'inde (%7.6) mitral yetmezlik, 4'ünde (%6.1) mitral valv prolapsusu, 4'ünde (%6.1) triküspit yetmezliği, 3'ünde (%4.5) aort stenozu, 3'ünde (%4.5) aort koarktasyonu, 6'sında (%9.1) diğer patolojiler (pulmoner yetmezlik, ASD, VSD, mitral stenoz) bulundu.

Tablo 15 Çölyak Hastalığı Taraması

Antikor pozitifliği	n	%
Antigliadin antikorları IgA	7	9.7
Antigliadin antikorları IgG	7	9.7
Endomisyal antikor IgA	2	2.8
Endomisyal antikor IgG	1	1.4

Turner sendromu tanısı alan hastalarda bakılan antigliadin ve endomisyal antikorların (antigliadin IgA, antigliadin IgG, endomisyal antikor IgA, endomisyal antikor IgG) 11'inde (%15.0) bir veya daha fazlasında pozitiflik saptandı. Her iki antikor da pozitif olan hastalar (3 kişi) ince barsak biyopsisi ile değerlendirildi. Birinde (%1.4) normal, 2'sinde (%2.8) Çölyak hastalığı ile uyumlu bulundu.

Hastalarımızın 17'si (%23.6) hepatit, çölyak hastalığı, hipertransaminazemi tanılarıyla pediatrik gastroenteroloji bölümü tarafından da takip edilmektedir.

Tanı ve takipleri yapılan hastalara verilen tedaviler değerlendirildi. Vakaların 13'üne (%18.1) hipotiroidi tanısı ile L-tiroksin verildi. 51'ine (%70.8) büyüme hormonu eksikliği, hormona duyarsızlık nedeniyle BH, 33'üne (%45.8) estrojen, 6'sına (%8.3) osteoporoz nedeniyle D vitamini+ kalsiyum desteği sağlandı. 45X0/47XXY karyotipine sahip 1 vakaya (%1.4) profilaktik gonadektomi yapıldı.

Tablo 16 Uygulanan Tedavilerin Dağılımı

Uygulanan tedavi	n	(%)
Büyüme hormonu	51	70.8
Estrojen	33	45.8
L tiroksin	13	18.1
D vitamini+ Ca	6	8.3
Gonadektomi	1	1.4

2.2. Vakaların mozaik ve nonmozaik formlara göre karşılaştırılması

Yapılan karyotip analizine göre elde edilen klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Mozaik formlar (45,X0/46,X+mar; 45,X0/46,X, i(xq) ; 45,X0/46,XX ; 45,X0/46, X, r; 45,X0/46,X del (q); 45,X0/46,X del (p) ; 45,X0/47XXY) ve nonmozaik formlar (45,X0 ;46,X,i (xq)) belirlendi.

Tesbit edilen fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik bulgular vakaların mozaik veya nonmozaik formda olmasına bağlı olarak değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

Tablo 17 Fizik Muayene Bulgularına Göre Mozaik ve Nonmozaik Karyotiplerin Değerlendirilmesi

	Nonmozaik	Mozaik	Toplam	
	n(%)	n(%)	n(%)	p
Boy kısalığı	34(89.5)	35(100)	69(94.5)	0.11
Yele boyun	8(47.4)	7(20.0)	15(20.5)	1.00
Düşük saç çizgisi	25(65.8)	24(68.6)	49(67.1)	1.00
Yelken göğüs	11(28.9)	13(37.1)	24(32.9)	0.61
Yarık damak	18(47.4)	20(57.1)	38(52.1)	0.48
Kısa 4-5 metakarp	15(39.5)	9(27.5)	24(32.9)	0.22
Konvex tırnak	9(23.7)	3(8.6)	12(16.4)	0.11
Ayrık meme başı	8(21.1)	11(31.4)	19(26.0)	0.42
Cubitis valgus	13(34.2)	15(42.9)	28(38.4)	0.47
Pigmente nevüs	4(10.5)	4(11.4)	8(11.0)	1.00
Lenfödem	5(13.2)	0(0)	5(6.8)	0.055
Skolyoz	1(2.6)	4(11.4)	5(6.8)	0.18

Ki-kare test kullanıldı.

Mozaik ve nonmozaik karyotiplerin belirlendiği Turner sendromlu hastalarda fizik muayene bulguları olarak boy kısalığı, düşük ense saç çizgisi, yele boyun, yelken göğüs, yarık damak, kısa 4. veya 5. metakarp, konvex tırnak, ayrık meme

başı, cubitis valgus, multiple pigmente nevüs, lenfödem, skolyoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$)

Tablo 18 Tekrarlayan Otitis Media ve İşitme Kaybına Göre Mozaik ve Nonmozaik Karyotiplerin Değerlendirilmesi

	Nonmozaik	Mozaik	Toplam	<i>p</i>
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Tekrarlayan otit	3(7.9)	6(17.1)	9(12.3)	0.29
İşitme kaybı	0(0)	2(5.7)	2(2.7)	0.22

Ki-kare test kullanıldı.

Mozaik ve nonmozaik karyotiplerin saptandığı Turner sendromlu hastalarda tekrarlayan otitis media ve işitme kayıpları göz önünde bulundurulduğunda mozaik formlarda daha sık görüldüğü saptanmıştır, fakat bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Tablo 19 Görme İle İlgili Patolojilere Göre Mozaik ve Nonmozaik Karyotiplerin Değerlendirilmesi

	Nonmozaik	Mozaik	Toplam	<i>p</i>
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Strabismus	1(2.6)	2(5.7)	3(4.1)	0.60
Nistagmus	0(0)	1(2.9)	1(1.4)	0.47

Ki-kare test kullanıldı.

Vakaların görme ile ilgili sorunları değerlendirildi. Strabismus ve nistagmus saptandı. Karyotip analizi ile mozaik ve nonmozaik karyotipler belirlendi. Görme ile ilgili patolojiler arasında karyotiplemeye göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$)

Tablo 20 Renal Patolojilere Göre Mozaik ve Nonmozaik Karyotiplerin Değerlendirilmesi

	Nonmozaik	Mozaik	Toplam	
	n(%)	n(%)	n(%)	p
Renal patoloji	6(16.2)	8(22.9)	14(19.4)	0.55
Atnalı böbrek	3(8.1)	6(17.1)	9(12.5)	0.30
VUR	3(8.1)	2(5.7)	5(6.9)	1.00
Çift toplayıcı sistem	0(0)	1(2.9)	1(1.4)	0.48

Ki-kare test kullanıldı.

Karyotip analizi ile mozaik ve nonmozaik formların belirlendiği Turner sendromlu hastalarda yapılan renal USG’ de renal patolojilerin mozaik formlar arasında daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Fakat renal patolojiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Mozaik ve nonmozaik Turner sendromlu hastalarda atnalı böbrek, VUR, çift toplayıcı sistem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 21 Kardiyovasküler Malformasyonlara Göre Mozaik ve Nonmozaik Karyotiplerin Değerlendirilmesi

Kardiyovasküler malformasyonlar	Nonmozaik	Mozaik	Toplam	p
	n(%)	n(%)	n(%)	
Biküspit aorta	4(11.4)	3(9.7)	7(10.6)	1.00
MY	3(8.6)	2(6.5)	5(7.6)	1.00
TY	2(5.7)	2(6.5)	4(6.1)	1.00
MVP	2(5.7)	2(6.5)	4(6.1)	1.00
Aort stenozu	3(8.6)	0(0)	3(4.5)	0.24
Aort koarktasyonu	2(5.7)	1(3.2)	3(4.5)	1.00
PS-ASD-VSD-MS	5(14.3)	1(3.2)	6(9.1)	0.20

Ki-kare test kullanıldı.

Hastaların kardiyovasküler malformasyonları saptamak amacıyla yapılan ekokardiyografiler sonucunda malformasyonların nonmozaik formlarda görülme oranının daha yüksek olduğu görüldü. Fakat nonmozaik ve mozaik karyotipler içinde kardiyovasküler malformasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Karyotip olarak mozaik ve nonmozaik tipler içinde aort stenozu, aort koarktasyonu, mitral kapak prolapsusu, triküspit yetmezliği, biküspit aorta, mitral yetmezlik, pulmoner stenoz, atrial septal defekt, ventriküler septal defekt, mitral stenoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 22 Turner Sendromunda Görülen Ek Endokrin ve Metabolik Bozukluklara Göre Mozaik ve Nonmozaik karyotiplerin Değerlendirilmesi

	Nonmozaik	Mozaik	<i>Toplam</i>	<i>p</i>
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
Hipotiroidi	5(13.5)	7(20.0)	12(16.7)	0.53
BH eksikliği	21(55.3)	21(61.8)	42(58.3)	0.63
Osteoporoz	2(5.4)	4(11.4)	6(8.3)	0.42
Tiroidit	5(13.2)	1(2.9)	6(8.2)	0.21
Hepatit	2(5.4)	0(0)	2(2.8)	0.49
Çölyak hast.	0(0)	2(5.7)	2(2.8)	0.23
Yüksek AST-ALT	5(13.2)	6(17.1)	11(15.1)	0.74

Ki-kare test kullanıldı.

Karyotip analizi yapılan Turner sendromlu hastalarda saptanan ek endokrin ve metabolik bozukluklar değerlendirildi. Nonmozaik tiplerde tiroditin görülme oranı daha yüksek iken, mozaik formlarda hipotiroidi, GH eksikliği, osteoporoz, çölyak hastalığı, hipertransaminezemi ve hepatit görülme oranı daha yüksek saptanmıştır. Bunun yanında mevcut karyotip farklılığında ek klinik tablolar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

1938 yılında farklı bir klinik tablo olarak tanımlanan Turner sendromunun insidansı yaklaşık olarak 2500 canlı kız bebek doğumunda bir civarında olduğu bilinmektedir. Bu sendrom kız çocuklarında en sık görülen kromozomal anomalilerinden biridir. Başlangıçta fizik muayane bulguları ile dikkati çekmiştir. Fakat zamanla kromozomal defektler saptanınca ayrı bir nitelik kazanmıştır.

Morfolojik patolojilerinin yanında psikososyal gelişimleri, topluma uyumları, eğitimleri konusunda son yıllarda birçok çalışma yapılmış ve koruyucu hekimlik anlayışı çerçevesinde daha detaylı olarak izlem yapılmaya başlanmıştır.

Bu tez çalışması ile, Endokrin ve Metabolizma polikliniğimizde tetkik, takip ve tedavileri yapılan Turner sendromlu hastalar incelenmiş ve belli standartlar oluşturulmuştur. Turner sendromlu bireylerin aileleri hastalık hakkında bilgilendirilmiş ve takip planına dahil edilmiştir.

Çalışmaya 73 Turner sendromlu hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların yaş ortalaması 11.20 ± 3.6 yıl, yaş aralığı 6 ay ile 17 yaş olarak bulundu. Bu sendrom ilk tanımlandığında ise yaş ortalaması 9.7 yıl (± 5.13 SD), yaş aralığı 7 ay ile 26 yıl arasındaydı. Yaş dağılım aralığının daha geniş olduğu ve bizim hastalarımızın daha geç müracat ettiği dikkate alınmalıdır.

Vakaların başvuru şikayetleri dikkate alındığında, boy kısalığının %69.9 lenfödem %5.5, amenore +boy kısalığının veya tek başına amenorenin %4.1 olduğu görüldü. Vakaların sadece %1.4' ü vajinal kanama şikayeti ile başvurdu. Naeraa ve Nielsen yaptığı çalışmada (22) hem hastanın hemde ailelerin belirttiği en önemli sorunun boy kısalığı olduğu ortaya çıkmıştır.

Polikliniğimizde izleme alınan Turner sendromlu hastaların başvurduğu dönemde tesbit edilen bulgulara bakıldı ve çok sık ($>50\%$), sık ($10-50\%$), nadir ($<10\%$) saptanan bulgular olarak sınıflama yapıldı. Hastalarda boy kısalığı (%94.5), düşük ense saç çizgisi (%67.4), yüksek damak (%52.1) çok sık rastlanan patolojiler olarak bulundu. Cubitis valgus (%38.4), 4. veya 5. matakarp kısalığı (%32.9), kalkan

göğüs (%32.9), ayırık meme başı (%26.0), yele boyun (%20.5), konvex tırnak (%16.4), otit ve ya işitme kaybı (%15.0), amenore (%13.7), multiple pigmente nevüsler (%11.0) sık saptanan patolojiler olarak belirlendi. Bunun yanında skolyoz, lenfödem ve göz patolojileri 5'er hastada (%6.84) görüldü ve nadir bulgular arasında sınıflandırıldı. Davenport ve Frias 'ın (29) yaptığı çalışmada ise boy kısalığı, düşük ense saç çizgisi, yarık damak, cubitis valgus, kısa metakarpallar, kalkan göğüs, konveks tırnak, otit ve işitme kaybı, lenfödem çok sık (%50 üstünde) ; ayırık meme başı, yele boyun ve pigmente nevüsler ise sık (%10-50) ; gözle ilgili patolojiler nadir (<%10) olarak bulunmuştur.

Çalışmada yeralan Turner sendromlu hastalar karyotip analizi yapıldı. Vakalarda en sık 45X0 karyotipi (%43.8) bulundu. Toplam 73 hastanın 38 'i (%52.2) nonmozaik karyotipteydi. Geri kalan 35 i' (%47.8) mozaik formlardaydı. Palmer ve Reichman (17) yaptıkları karyotip analiz sonucunda 45X0 karyotipini %58.2, Hall ve ark. (85) %55.0, Park ve ark. (86) %61.8, Held ve ark. (87) %20.7 olarak saptamışlar. Bulunan sonuçlar arasındaki fark 45X0 karyotipinin yüksek intrauterin ölüm riski ile birlikteliğine bağlanabilir.

Vakaların 10'u (%13.7) 2500 gr altında, 63'ü (%86.3) 2500 gr üzerinde bulunmuştur. Park ve Bailey'in yaptığı çalışmada hastaların ortalama doğum tartısı 2800 gr olarak bulunmuştur (33).

Vakalar biyokimyasal parametrelerle değerlendirildiler. Hastalarımızın açlık kan şekeri, kolesterol ve trigliserid değerleri ölçüldü. Dört kişide (%5.4) glukoz intoleransı saptandı. Bunların da bir tanesinde (%1.4) DM saptandı. Bunun yanında 4 hastada kolesterol (%5.4), 3 hastada (%4.1) trigliserid miktarları yüksek bulundu. Weise ve ark. (74) , Holl ve ark. (75) yaptıkları çalışmalarda TS'lu bireylerin yaklaşık %10-34'ünün glikoz intoleransından etkilendiği görülmüştür. Yine Forbes ve ark. yaptığı farklı bir çalışmada ise 41 bireyin 6'sında (%15) glukoz intoleransı bulunmuştur (71)

Ross ve Feuillan ise (76) lipid metabolizmasında orta düzeylerde bir etkilenmenin sözkonusu olduğunu belirtmişlerdir.

Turner sendromlu hastalarda metabolik patolojilerin yanında karaciğer enzimlerinde de yükselme olabileceği ve fonksiyonlarının bozulabileceği bilinmektedir. Çalışma grubumuzda AST ve ALT değerleri bakıldı, 11 hastada (%15.0) AST ve/veya ALT yüksek olarak bulundu. Bunların %2.8'inde Çölyak hastalığı, %1.36'sında hepatit B+hepatit A, %1.36'sında otoimmün hepatit, %1.36'sında ise izoniazid kullanımına bağlı hipertransaminezemi bulundu. Elmansoury ve ark.(77) 218 TS'lu bireyde yaptıkları çalışmada %36 'sında 1 veya daha fazla parametrenin (AST-ALT yüksekliği, hepatit, yüksek lipid düzeyleri) yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Hastalarımızın tiroid fonksiyon testlerini yaptık. Tiroid fonksiyon testleri (sT4, tT4, TSH) ve tiroid otoantikorları (tiroid peroksidaz antikoru ve tiroglobulin antikoru) bakıldı. Genel olarak tiroid patolojisi 14 'ünde (%19.2) saptandı. Bu hastaların da 12'sinde (%16.7) hipotiroidi vardı. Altı tanesine (%8.2) tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikorları ve tiroid USG yardımıyla tiroidit tanısı konuldu. Tiroidit tanısı alan 4 hasta (%5.2) hipotiroidikti. Lichiardopol ve Mota'nın 28 hastada yaptığı çalışmada (112) 10'unda (%35.7) hipotiroidi saptanmış. Bu çalışmada yaş ortalaması 24.6 olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda ele alınan hastaların yaş ortalaması ise 11.2 olarak tesbit edildi. Yaş ilerledikçe tiroidit tablosunun bazı hastalarda sonradan ağırlaştığı düşünüldü.

Çalışmaya alınan hastaların 4'ünde (%5.5) hem tiroglobulin antikoru, hem de tiroid peroksidaz antikoru pozitif bulundu. 1 hastada (%1.36) sadece antiTPO, 1 hastada (%1.36) sadece anti TG antikor titreleri pozitif bulundu. Radetti ve arkadaşları (83) 478 vakada çalışma yapmış ve %22.2'sinde otoantikor pozitifliği saptamışlar.

Renal malformasyonları görmek amacıyla hastalara renal USG yapıldı. Toplam 14 hastada (%19.4) renal patoloji saptandı. Nonmozaik karyotiplerdeki renal patoloji oranı % 42.9 olarak bulundu. Bunların içinde 9 hastada (%12.5) atnalı böbrek, 5 hastada (%6.9) VUR, 1 hastada (%1.4) çift toplayıcı sistem görüldü. Nonmozaik formlarda atnalı böbrek %8.1, VUR % 8.1, mozaik formlarda atnalı böbrek %17.1, VUR %5.7, çift toplayıcı sistem %1.4 bulundu.

Lippe ve arkadaşları 141 Turner sendromlu bireyde Renal USG yapmışlar. 47 vakada renal malformasyon olduğunu görmüşler. Ayrıca nonmozaik karyotiplerde malformasyonların yaklaşık %45 olduğunu bulmuşlar (55).

Türkiye’de 82 Turner sendromlu vakada atnalı böbreğin prevelansı %11, çift toplayıcı sistem prevelansı ise %21 olarak bulunmuş (56).

Yapılan farklı çalışmalarda (53,54) atnalı böbrek %10-16 olarak bulunmuş olup verilerimizle uyumaktadır.

Ekokardiyografi ile, kardiyoloji bölümü tarafından değerlendirilen vakalarımızda, kardiyovasküler malformasyonlar değerlendirildi. Hastaların 25’inde (%37.9) malformasyon saptandı. Yüzde 10.6’ında biküspit aorta, %7.6’ında mitral yetmezlik, %6.1’inde triküspit yetmezliği, %6.1’inde MVP, % 4.5’inde aort stenozu, %4.5’inde aort koarktasyonu saptandı. Gotzsche ve ark. kardiyovasküler malformasyon oranını %26, % 14 biküspit aorta, %10 aort koarktasyonu saptamışlar (45). Mazzanti ve ark. malformasyon oranını %23, biküspit aorta oranını %13, aort koarktasyonu oranını %7 olarak bulmuşlar (46). Farklı bir çalışmada da Sybert ve ark. %40 oranında malformasyon, %11 biküspit aorta, %14 aort koarktasyonu tesbit etmiştir (50). Çalışma sonuçlarımız bu üç çalışmadaki verilerle uyumludur.

Geniş vaka sayısı ile yapılan çok merkezli çalışmalarda (46,55,77) kardiyak ve renal anormalliklerin mozaik Turner sendromlu hastalarda daha az olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda mozaik ve nonmozaik TS’lu hastalarda fark bulunmayışının sebebi vaka sayımızın az olması ile ilgili olabilir.

Turner sendromlu hastalarda, Çölyak hastalığının insidansının arttığı bilinmektedir. Bu nedenle hasta grubumuzda antigliadin IgA, antigliadin IgG, endomisyal antikor IgA, endomisyal antikor IgG bakıldı ve pozitif saptananlar ince barsak biyopsisi ile değerlendirildi. Onbir vakada (%15.0) antikorların bir veya daha fazlasında pozitiflik görüldü. Yüzde 9.7 AGA IgA, %9.7 AGA IgG, %2.8 EMA IgA, %1.4 EMA IgG pozitif. Her iki antikorun da pozitif olduğu 3 hastada ince barsak biyopsisi yapıldı, 2 hastada (%2.8) çölyak ile uyumlu geldi. Çölyak hastalığı diyeti başlanarak takibe alındı.

Bonamico ve ark. 389 hasta üzerinde çalışma yapmış ve 25 hastada (%6.4) Çölyak hastalığı tesbit etmişlerdir (81).

Gillett ve ark. TS olan 45 vakada antikorlara bakmış ve pozitif olanlara biyopsi yapmışlar, çölyak hastalığı prevalansını %2.2 olarak bulmuşlar (113). Bulgularımız bu literatürler ile uyumludur.

Turner sendromlu hastalarda kulak anomalilerinin arttığı bilinir. Bizim hasta grubumuzda % 12.3'ünde tekrarlayan orta kulak infeksiyonları, %2.7 işitme kaybı saptandı. Anderson ve ark. yaşları 2 hafta ile 71 yıl arasında değişen 79 hastayı taramışlar ve %8 oranında kronik tekrarlayan otit olduğunu bulmuşlar. Mevcut hastalarının %68'inde işitme kayıplarının olduğunu vurgulamışlar (69). Fakat bu çalışmada yaş aralığı geniştir. İleri yaşlarda işitme kayıplarının normal hasta popülasyonlarında da arttığı unutulmamalıdır.

Vakalarımızda göz muayenesi yapıldı. Üçünde (%4.1) strabismus, 1'inde (%1.4) nistagmus, 1'inde (%1.4) katarakt bulundu. Chrousos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da en sık strabismus görülmüştür (61).

Turner sendromu tanısı ile izleme aldığımız hastaların 8'inde (%11.0) multiple pigmente nevüs görüldü. Bizim hasta grubumuzda malign transformasyona uğrama saptanmadı. Literatürde TS 'lu hastaların %27'sinde nevüs görüldüğü ve bunlarda malign trnsformasyonun saptanmadığı belirtilmiştir (64,65)

Turner sendromu tanısı ile takip edilen bireylerde skolyoz, kifoz ve lordoz oranı artmaktadır. Hasta grubumuzda 5 hastada (%6.8) skolyoz görüldü. Postellon'un yaptığı bir çalışmada skolyoz oranı %10 olarak belirtilmiştir (23). Elder ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise bu oran (%20) daha yüksek saptanmıştır (24). Yapılan çalışmalar yaş arttıkça TS 'lu hastalarda skolyoz ve kifoz riskinin arttığı görülmüştür.

Çalışma grubumuzda büyüme hormon eksikliği 42 hastada (%58.3) görülmüş olup bunların 21 tanesi (%50) nonmozaik formdadır. Mozaik olanaların da oranı %50 (21 hasta) olarak bulundu.

Altı hastada (%8.6) osteoporoz görüldü. Wilhelmson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise (66) 45 yaş üstündeki Turner sendromlu hastaların yaklaşık yarısında

osteopeni/osteoporoz saptanmıştır. Bilindiği gibi total kemik kitlesi kazanımı daha çok pubertede olmakta ve kemik kitlesi kazanımı üzerine BH ve seks steroidleri kuvvetlendirici etki yapmaktadır. Turner sendromlu hastalarda bu nedenle osteopeni/osteoporoz sıktır. Bu çalışmada ileri yaşlar da dahil edildiğinden oran yüksek bulunmuştur. Bizim vakalarımızın yaş ortalaması ise 11,20 olarak tesbit edilmişti.

Karyotip analizi sonucunda 1 hastada (%1.4) 47 XXY bulundu ve bu hastaya gonadoblastom riski nedeniyle gonadektomi yapıldı. Zinn ve ark. yaptığı çalışmada(95), Y kromozomunun TS'lu hastalarda %5-6 olarak saptandığı görülmüştür.

Vakaların geneli değerlendirildiğinde; skolyoz (%80), boy kısalığı (%50,7), yelken göğüs (%54.2), yüksek damak (%52.6), ayrıık meme başı (%57.9), cubitis valgus (%53.6), tekrarlayan otit (%66.7), işitme kaybı (%100), strabismus (%66.7), nistagmus (%100), renal patolojiler (%57.1), hipotiroidi (%58.3), osteoporoz (%67.6), çölyak hastalığı (%100), hipertransaminezemi (%54.5) daha çok mozaik karyotiplerde görüldü. Yele boyun (%53.3), düşük ense saç çizgisi (%51.0), kısa 4 veya 5. Metakarpal (%62.5), konvex tırnak (%75.0), lenfödem (%100), hepatit (%100), kardiyovasküler malformasyonlar (%64.0) nonmozaik karyotipe sahip Turner sendromlarında daha fazla görülür. Literatürlerde birçok patoloji nonmozaik formlarda daha fazla grülmüştür. Fakat bizim grubumuzda 45X0 ve 46, X,i (q) nonmozik karyotipi oluşturlar ve toplam vakaların %53.4'ünü, 45,X0 karyotipi ise vakaların % 43.8'ini oluşturmakta. Bu durumda mozaik formlar 45X0'a göre daha fazla bir yüzdilik dilime sahip olmakta. Oysa literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğunda 45X0 daha çok görülmekte, mozaik karyotipler daha az oranda saptanmaktadır (17,85,86,87).

SONUÇLAR

Turner sendromu tanısı ile Endokrin ve Metabolizma Polikliniğimizden 1999-2009 yılları arasında takipli, yaşları 6 ay ile 17 yıl arasında olan hasta grubumuzda genel bir izlem şeması oluşturuldu. Hastalara klinik şüphe veya saptanan anomaliler nedeniyle karyotip analizi yapıldı. Kesin tanı alan vakalar değerlendirildi.

Vakalarda boy kısalığının yaygın ve sık başvuru şikayeti olduğu, lenfödem ve menorenin de başvuru nedenleri arasında yer aldığı görülmüştür.

TS' lu bireylerde yüksek damak, kısa metakarpallar, geniş göğüs kafesi, skolyoz, yele boyun, düşük ense saç çizgisi, konvex tırnak yapısı, pigmente nevüslerin görülebilen anomaliler olduğu saptanmıştır.

Bu hasta grubunda göz ve kulak ile ilgili olarak tekrarlayan otit, işitme kayıpları, nistagmus, strabismus ve katarakt olduğu görülmüştür.

Yapılan karyotip analizinde büyük çoğunlunda 45X0 karyotipinin (%43.8) olduğu ortaya konulmuştur.

Hastalarda glukoz intoleransı (%5.4), hiperlipidemi riskinin arttığı, takiplerinde DM oluşabileceği saptanmıştır.

Turner sendromlu bireylerde hipotiroidi, otoimmün tiroidit (%8.2) oranının yüksek olduğu, bu patolojilerin büyüme gelişme üzerinde negatif etkilerinin olabileceği görülmüştür.

Hastaların büyük bir bölümünde BH seviyesi düşük bulundu (%58.3). Bazı hastalarda BH seviyesi normal olsa bile BH tedavisinin ileri büyüme geriliği olan ve kemik yaşı uygun olan hastalarda boy uzamasına katkıda bulunduğu saptandı.

Çölyak hastalığı bu bireylerde normal popülasyona göre daha yüksek oranlarda saptandı (%2.8).

Renal malformasyonlar (%19.4) ve kardiyovasküler malformasyonlarda (%37.9) artış olduğu görüldü.

Gerek fiziksel anomaliler, gerekse sonradan ortaya çıkabilecek komplikasyonlar açısından hastaların takibinin yapılmasının ve ailenin bilgilendirilmesinin tedavi ve takip açısından başarıyı arttıran etkenler olduğu görüldü.

Turner sendromlu bireylerin eğitiminin ve psikososyal gelişiminin ihmal edilmemesi gerektiği de ortaya konuldu.

ÖZET

Turner sendromu kısa boy, seksüel infantilizm, streak gonad, primer amenore ve somatik anomalilerin görüldüğü genetik bir hastalıktır. Kromozomal defekte bağlı olarak X kromozomunun yokluğu veya anormal yapıda olmasıyla karakterizedir. Kız çocuklarında sık görülen kromozom hastalıklarından biridir. Hastaların büyük çoğunluğunda boy kısalığı önde gelen şikayettir. Kesin tanı karyotip analizi ile konulur ve en sık karşılaşılan karyotip 45,X0 'dır. Bunun yanında mozaik formlar da vardır.

Hastalarda somatik anomalilerin yanında kardiyovasküler ve renal malformasyon riskinde de artış vardır. En sık görülen kardiyovasküler defekt biküspit aorta iken, en sık renal anomali atnalı böbrektir.

Başta glukoz intoleransı olmak üzere bu bireylerde AST-ALT yüksekliği ve hiperlipidemi de sık görülmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunda tiroid fonksiyonlarında bozukluk görülür; en sık görülen klinik tablo hipotiroididir. Çölyak hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalığı da artmış olarak saptanır.

Turner sendromlu hastalarda büyüme hormonu düşük saptanabileceği gibi, büyüme hormonu salınımında bozukluk da görülebilir. Bireylerin boy kısalığı bunlara bağlıdır veya osteopeni ve skolyoz gibi deformitelerden kaynaklanır.

Takip planı yapılan Turner sendromlu hastaların tedavisinde büyüme hormonu, puberteyi indüklemek için östrojen, hipotiroidide L tiroksin, osteoporozda D vitamini ve kalsiyum uygulanır. Ayrıca Y kromozomu saptanan hastalara da sonradan gelişebilecek gonadoblastom riski açısından gonadektomi yapılabilir.

Turner sendromlu hastalarda somatik anomalileri saptamak, ekokardiyografi ile kardiyovasküler malformasyonlar, renal USG ile renal patolojileri göstermek, tedaviyi planlamak önemlidir. Fakat bu bireylerin psikososyal gelişimlerinin sağlanması ve yaşam kalitelerinin yükseltilmesi de ihmal edilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Turner sendromu, mosaizm, gonadal disgenezis, karyotip analizi, seksüel infantilizm

KAYNAKLAR

- 1) Neely EK, Fechner PY. Turner syndrome; In; Lifshitz F. *Pediatric Endocrinology* (5.th Ed). Volume 2. Newyork, Informa-Healthcare Co. 2007;305-324.
- 2) Kliegman R.M. Behrman R.E. *Nelson Textbook Of Pediatrics*. 18 th edition. Volume 2. Philadelphia. Saunders. 2007; 580: 1931-1934.
- 3) Günöz H. Boy Kısıtlılıkları. İn: Neyzi O ve Ertuğrul T. *Pediatric* (3. Baskı) Cilt 1. İstanbul : Nobel Kitabevleri. 2002: 120-131
- 4) Kurtoğlu S, Günöz H, Öcal G, Yordam N. *Pediatric Endocrinology*. 1. Basım. Pediatric Endocrinology ve Oksoloji Derneği Yayınları. Kayseri. 2003: 104-05
- 5) Gravholt C.H, Poulsen H.E. Quantitative liver functions in Turner Syndrome with and without hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol*. 2007; 156: 679-686
- 6) Stenberg A.E, Sylven L. Immunological parameters in girls with Turner syndrome. *J Negat Results Biomed*. 2004; 122-28.
- 7) Yvonne K.van Pareren. Final Height in Girls with Turner Syndrome after Long-Term Growth Hormone Treatment Dosages and Low Dose Estrogens. *JCEM*. 2003; 88: 1119-1125
- 8) Charmian Quingly, MD and Judith L. Ross. Turner Syndrome. *JCEM*. 2008; 93: 10-15.
- 9) Warkany J. Sex chromosomal anomalies. In: Warkany J. Congenital malformations, Notes and Comments. Chicago: *Year Book Of Endocrinology. Medical Publishers Inc*;1971:1122-1135
- 10) Saenger P. Turner's Syndrome. *N Engl J Med* 1996;335 (23):1749-1754
- 11) Ullrich P. Turner's syndrome and status Bonnevie-Ullrich. *Am J Hum Genet* 1949; 1: 179-202.

- 12) Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 23: 566-574
- 13) Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 23:566-574. Cited in: Wiedemann HR, Glatzl J. Follow-up of Ullrich's original patient with "Ullrich-Turner" syndrome. *Am J Med Genet* 1991 ;41(1):134-136
- 14) Wilkins L, Fleischmann W. Ovarian agenesis: pathology association with clinical symptoms, and their bearing on the theories of sex differentiation. *JCEM* 1944;4: 357-368
- 15) Haddad HM, Wilkins L. Congenital anomalies associated with gonadal aplasia. *Pediatrics*. 1959; 23: 885
- 16) Ferguson-Smith MA. Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. *J Med Genet* 1965; 2:142-145
- 17) Palmer CG, Reichman A. Chromosomal and clinical findings in 110 females with Turner syndrome. *Hum Genet*. 1976;35: 35-42.
- 18) Hall JG, Gilchrist DM. Turner syndrome and its variants. *Pediatr Clin North Am* 1990;37 (6):1421-1440
- 19) Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities and mosaicism. *Hum Genet* 1983; 62: 24-27
- 20) Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ, Bryant CG, Davenport ML, Quinley CA. Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life. *Pediatrics* 2004;114:640-644
- 21) Price WH, Clayton JF, Collyer S, De Mey R, Wilson J. Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner's syndrome. *J Epidemiol Community Health* 1986;40(2):97-102

- 22) Naera RW, Gravholt CH, Hansen J, Nielsen J, Juul S. Prevalence, incidence, diagnostic delay and mortality in Turner syndrome .2006; 91(10): 3897-3902.
- 23) Daniel C Postellon. Turner syndrome. eMedicine Pediatrics: *Genetics and Metabolic Disease* ([http:// emedicine. Medscape.com/ pediatrics-genetics](http://emedicine.Medscape.com/pediatrics-genetics)) 2008.
- 24) Elder DA, Roper MG, Henderson RC, and Davenport ML. Kifosis in a Turner syndrome population. *Pediatrics*. 2002; 109(6): 93
- 25)Sybert VP. Cardiovascular Malformations and Complications in Turner Syndrome. *Pediatrics*.1998; 101(1): 11
- 26) AKO Denniston and L Butler. Ophthalmic Features of Turner's Syndrome. *Eye*. 2004; vol 18: 680-684
- 27) Saegner P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M. Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome. *JCEM*. 2001; vol 12: 3061-3069.
- 28) Jacobs PA. The chromosome complement of human gametes. In : Milligan SR, editor. *Oxford Reviews of Reproductive Biology*. Newyork Oxford University Press; 1992: 47-72
- 29) Frias JL, Davenport ML. Committee on Genetics and Section on Endocrinology. Health Supervision for Children With Turner Syndrome. *Pediatrics* 2003; 111(3):692-702
- 30) Cunniff C, Hassed SJ, Hendon AE, Rickard VI. Health Utilization and Perceptions of Health Among Adolescents and Adults With Turner Syndrome. *Clin Genet* 1995;48 (1): 17-22
- 31) Morgan T. Turner syndrome: Diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2007;76(3): 405-410.
- 32) Ranke MB, Pfluger H, Rosendahl W, et al. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of literature. *Eur J Pediatr* 1983; 141 (2):81-88
- 33) Kannan TP, Tarmizi Ahmad. Turner syndrome diagnosed in northeastern Malaysia. *Singapore Med J*. 2008; 49(5): 400-404.

- 34) Davenport ML, Munyasavatsut N, Gunther D, Savendahl L, Stewart PW. Turner Syndrome: a pattern of early growth failure. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88(4339): 118-121
- 35) Gravholt HC, Naeraa WR. Reference values for body proportions and body composition in adult women with Ullrich-Turner syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 72: 403-408
- 36) Ross JL, Long LM, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Growth hormone secretory dynamics in Turner syndrome. *J Pediatr* 1985; 106 (2):202-206.
- 37) Grumbach MM. Estrogen, bone, growth and sex: a sea change in conventional wisdom. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(suppl9):1439-1455.
- 38) Mauras N, Rogol AD, Veldhuis JD. Increased hGH production rate after low dose estrogen therapy in prepubertal girls with Turner syndrome. *Pediatr Res* 1990;28(6):626-630.
- 39) Massarano AA, Brook CG, Hindmarsch PC, Pringle PJ, et al. Growth hormone secretion in Turner syndrome and influence of oxandrolone and ethinyl oestradiol. *Arch Dis Child* 1989; 64(4): 587-592.
40. Lu PW, Cowell CT, Jimenez M, Simpson JM, Silink M. Effect of obesity on endogenous secretion of growth hormone in Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1991;66(10):1184-1190.
- 41). Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985; 60: 932-935.
- 42) Bondy CA. Turner syndrome 2008. *Hum Res.* 2009 ;71 Suppl 1:52-56
- 43) Massa G, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Malvaux P. Linear growth in patients with Turner syndrome: influence of spontaneous puberty and parental height. *Eur J Pediatr* 1990; 149:246-250.

- 44) Tarani L, Lampariello S, Raguso G, et al. Pregnancy in patients with Turner 's syndrome:six new cases and review of literature. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 83-87.
- 45) Gotzsche CO, Krag-Olsen B, Nielsen J, Sorensen KE, Kristensen BO. Prevelence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 71(5): 433-436.
- 46) Mazzanti L, Cacciari E, Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. *J Pediatr* 1998; 133: 688-692.
- 47) Miller MJ, Geffner ME, Lippe BM, et al. Echocardiography reveals a high incidence of bicuspid aortic valve in Turner syndrome. *J Pediatr* 1983; 102: 47-50.
- 48) Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96(1): 358-366.
- 49) Allen DB, Hendrich A, Levy JM. Aortic dilation in Turner syndrome. *J Pediatr* 1986; 109: 302-305.
- 50) Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics* 1998; 101(1)
- 51) Bordeleau L, Cwinn A, Turek M, Barron-Klauninger K, Victor G . Aortic dissection and Turner's syndrome: case report and review of the literature. *J Emerg Med* 1998;16(4): 593-596
- 52) Lin AE, Lippe B, Rosenfeld FG. Further delineation of aortic dilatation, dissection, and rupture in patients with Turner syndrome. *Pediatrics* 1998;102(1): 12
- 53) Litvak AS, Rousseau TG, Wrede LD, Mabry CC, McRoberts JW, the association of significiant renal anomalies with Turner's syndrome.*J Urol* 1978; 120(6):671-672.
- 54) Flynn MT, Ekstrom L, De Arce M, Costigan C, Hoey HM. Prevelance of renal malformation in Turner syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996;10(4):498-500.

- 55) Lippe B, Geffner ME, Dietrich RB, Boechat MI, Kangarloo H Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging in 141 patients. *Pediatrics* 1988; 82: 852-856.
- 56) Bilge I, Kayserili H, Emre S, et al. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of Turkish children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1111-1114.
- 57) Gravholt CH, Jull S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51(2):147-158.
- 58) Nathvani NC, Unwin R, Brook CG, Hindmarsh PC. Blood pressure and Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 363-370.
- 59) Kesler SR. Turner syndrome. *National Institutes of Health Public Access*. 2007; 16(3): 709-722
- 60) Hall JG. The management of the adult with Turner syndrome: the natural history of Turner syndrome. In: Rosenfeld RG, Grumbach MM, eds. *Turner Syndrome*. New York, NY: Marcel Dekker Inc; 1989:495-506.
- 61) Chrousos GA, Ross JL, Chrousos G, et al. Ocular findings in Turner syndrome : A prospective study. *Ophthalmology* 1984;91(8): 926-928.
- 62) Adhikary HP. Ocular manifestations of Turner syndrome. *Trans Ophthalmol Soc (UK)* 1981;101: 395-396.
- 63) Brunnerova R, Lebl J, Krasny J, Pruhova S. Ocular manifestations in Turner's syndrome. *Cesk Slov Oftalmol*. 2007;63(3): 176-184.
- 64) Becker B, Jospe N, Goldsmith LA. Melanocytic nevi in Turner syndrome. *Pediatr Dermatol* 1994;11(2): 120-124.
- 65) Zvulunov A, Wyatt DT, Laud PW, Esterly NB. Influence of genetic and environmental factors on melanocytic naevi: a lesson from Turner's syndrome. *Br J Dermatol* 1998;138(6):993-997.

- 66) Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Windh M, Wilhelmsen L. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome-importance of growth promoting and oestrogen therapy. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 497-502.
- 67) Hogler W, Briody J, Moore B, Garnett S, Lu PW, Cowell CT. Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 193-199.
- 68) Khastgir G, Studd JW, Fox SW, Jones J, Alaghband-Zadeh J, Chow JW. A longitudinal study of the effect of subcutaneous estrogen replacement on bone in young women with Turner's syndrome. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 925-932.
- 69) Anderson H, Filipsson R, Fluor E, Koch B, Lindsten J, Wedenberg E. Hearing impairment in Turner's syndrome. *Acta Otolaryngol* 1969 Suppl 247: 1-26.
- 70) Stenberg AE, Nylen O, Windh M, Hultcrantz M. Otological problems in children with Turner's syndrome. *Hear Res* 1998; 124: 85-90.
- 71) Forbes AP, Engel E. The high incidence of diabetes mellitus in 41 patients with gonadal dysgenesis, and their close relatives. *Metabolism* 1963; 12: 428-439.
- 72) Lichiardopol C, Mota M, Braicu D, Militaru C, Mixich F. Diabetes Mellitus and Turner syndrome. *Rom J Intern Med.* 2007 ; 45(3): 299-304.
- 73) Cicognani A, Mazzanti L, Tassinari D, Pellacani A et al. Differences in carbohydrate tolerance in Turner syndrome depending on age and karyotype. *Eur J Pediatr* 1988; 148(1): 64-68.
- 74) Weise M, James D, Leitner CH, Hartmann KK, et al. Glucose metabolism in Ullrich Turner syndrome: long-term effects of therapy with human growth hormone. *German Lilly UTS Study Group. Horm Res* 1993;39(1-2): 36-41.
- 75) Holl RW, Kunze D, Etzrodt H, Teller W, Heinze E. Turner syndrome: final height, glucose tolerance, bone density and psychosocial status in 25 adult patients. *Eur J Pediatr* 1994;153(1): 11-16
- 76) Ross JL, Feuillan P, Long LM, Kowal K, Kushner H, Cutler GB Jr. Lipid abnormalities in Turner syndrome. *J Pediatr* 1995; 126:242-24

- 77) El-Mansoury M, Berntorp K, Bryman I, Hanson C, Innala E, Karlson A, Landin-Wilhelmsen K. Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5 year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 68(3) :485-490.
- 78) Lippe B. Turner syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20(1): 121-152.
- 79) Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wassa JA. Turner's syndrome in adulthood. *Endocrine Reviews* 2002; 23(1): 120-140.
- 80) Bonamico M, Bottaro G, Pasquino AM, Caruso-Nicoletti M, et al. Celiac disease and Turner syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26(5): 496-499.
- 81) Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Daniesi HM, et al. Prevalence and clinical Picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(12): 5495-5498.
- 82) Medeiros CC, Marini SH, Baptista MT, Guerra G Jr, Maciel-Guerra AT. Turner's syndrome and thyroid disease : a transverse study of pediatric patients in Brazil *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(4): 357-362.
- 83) Radetti G, Mazzanti L, Paganini C, Bernasconi S, Russo G, Rigon F, Cacciari E. Frequency , clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner syndrome. The Italian Study Group for Turner's Syndrome. *Acta pediatr* 1995; 84(8): 909-912.
- 84) de Kerdanet M, Lucas J, Lemee F, Lecornu M. Turner syndrome with X isochromosome and Hashimoto thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1994;41(5): 673-676.
- 85) Hall JG, Sybert VP, Williamson RA, Fisher NL, Reed SD. Turner's syndrome. *West J Med* 1982; 137: 32-44.
- 86) Park E, Bailey JD, Cowell CA. Growth and maturation of patients with Turner syndrome. *Pediatr Res* 1983;17: 1-7.
- 87) Held KR, Kerber S, Kaminsky E, et al. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? *Hum Genet* 1992; 88: 288-294.
- 88) Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(6): 1810-14.

- 89) Moraru E, Dumitrache C, Rusu T, Damian A, Rusu C, Cernescu I, Olinic A. Turner syndrome, diagnosis and therapeutical approach. *Rev Med Chir Soc Med Nat.* 2005; 109(1): 53-61.
- 90) JG Hall. West J Med 1982;137: 32 In : Roberj J. Gorlin, Michael Cohen, Raoul C.M Hennekom Oxford Monographs on Medical Genetics No: 42 2001 “Syndromes of the head and neck” 4. edition. “Turner syndrome” pp 57-62.
- 91) Therman E, Susman B. The similarity of phenotypic effects caused by Xp and Xq deletions in the human female: a hypothesis. *Hum Genet* 1990; 85:175-183.
- 92) Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Muller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosomal material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 85(9): 3199-3202.
- 93) Premi S, Srivastava J, Panneer G, Sher A. Startling mosaicism of the Y chromosome and tandem duplication of the SRY and DAZ Genes in patients with Turner syndrome. *PLoS One.* 2008; 3(11): 3796.
- 94) Smith DW. Recognizable Patterns of Human Malformation (4. edition). Philadelphia: *WB Saunders Co*; 1987: 74-79.
- 95) Zinn AR, Page DC. Turner syndrome and Y chromosome. In: Hibi I, Takano K, eds. Basic and clinical approach to Turner syndrome: Proceedings of the 3. international symposium on Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9): 3199-9202.
- 96) Migeon BR, Luo S, Jani M, Jeppessan P. The severe phenotype of females with ring X chromosome is associated with inability of these chromosomes to undergo X inactivation. *Am J Hum Genet* 1994; 55(3): 497-504.
- 97) Garron DA. Intelligence among persons with Turner’s syndrome. *Behav Genet* 1977; 7: 105-127.
- 98) Robinson A, Bender BG, Linden MG, Saldenblatt JA. Sex chromosome aneuploidy: the Denver Prospective Study. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1990;26(4): 59-115.
- 99) Escamilla RF, Hutchings JJ. Clinical experiences with human growth hormone in pituitary infantilism and in gonadal dysgenesis. *Acta Endocrinol* 1960; 51 (suppl): 253.

- 100) Rosenfeld R, Results of clinical trials with growth hormone in Turner's syndrome. In: Longas AF, Basterra C(eds). Second international Turner contact group meeting, proceedings. *Salamanca-Spain:Tesitex S.L*, 1991;pp99-115
- 101) Gravholt CH. Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2005; 1(1): 41-52.
- 102) Rosenfeld RG, Frane J, Attie KM, et al. Six year results of a randomized prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. *J Pediatr*. 1992; 121: 49-55.
- 103) Stahnke N, Stubbe P, Attanasio A, Reinhard D, et al. GH therapy alone or together with oxandrolone in 212 patients with Turner syndrome. *Horm Res*.1993: pp. 273-78.
- 104) Job JC. How sex steroids can modify the effect of growth hormone on growth in Turner syndrome. In: Hibi I, Takano K (eds). Basic and clinical approach to Turner syndrome. Amsterdam: elsevier, 1993: pp.279-86.
- 105) Vanderschueren Lodeweyckx M, Massa G, Maes M. Growth promoting effect of growth hormone and low dose ethinyl estradiol in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 122-126.
- 106) Navot D, Laufer N, Kopolovic J, et al. Artificially induced endometrial cycles and establishment of pregnancies in the absence of ovaries. *N Engl J Med* 1986; 314: 806-811.
- 107) Saenger P. The current status of diagnosis and therapeutic intervention Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 297-301.
- 108) Wood DF, Franks S. Reproductive Endocrinology- The Ovary. In: Brook CGD(ed). *Clinical Peadiatric Endocrinology*. London: Blackwell Science, 1995: pp292-93.
- 109) Göksu M, Üstün M. Amenore. *Novak Kadın hastalıkları*. İstanbul. Menteş Kitabevi, 1984: ss934-36.

- 110) Gravholt CH, Naeraa RW, Fisker S, Christiansen JS. Body composition and physical fitness are major determinants of the growth hormone-insulin-like growth factor axis aberrations in adult Turner's syndrome, with important modulations by treatment with 17 beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2570-2577.
- 111) Ross JL, Feuillan P, Long LM, Kowal K, et al. Lipid abnormalities in Turner syndrome. *J Pediatr* 1995; 126(2): 242-245.
- 112) Lichiardopol C, Mota M. Hypothyroidism in Turner syndrome. *Rom J Intern Med.* 2007;45(2): 177-182.
- 113) Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger D, Stewart L, Chnoine JP, Freeman HJ. Increased prevalence of celiac disease in girls with Turner syndrome detected using antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol* 2000 ; 14(11):915-918.