



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**X KROMOZOMUNDA SAYISAL VE YAPISAL ANOMALİ
SAPTANAN HASTALARIN KLİNİK VE FENOTİPİK
ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

DR. MELİS EYÜPOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN - 2024



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**X KROMOZOMUNDA SAYISAL VE YAPISAL ANOMALİ
SAPTANAN HASTALARIN KLİNİK VE FENOTİPİK
ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

DR. MELİS EYÜPOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ. AYŞEGÜL YILMAZ

SAMSUN - 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, hekimliğiyle ve insanlığıyla örnek aldığım, yoğun çalışma temposunda dahi tez sürecimin yürütülmesinde büyük katkıları olan tez danışmanım, sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi. Ayşegül YILMAZ hocama,

Uzmanlık eğitimim boyunca verdikleri emekler için çocuk sağlığı ve hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlarımız Prof. Dr. Ayhan Dağdemir ve Prof. Dr. Mustafa Ali AKIN hocalarıma ve katkılarını esirgemeyen anabilim dalındaki tüm öğretim üyelerine,

Tezime katkılarından dolayı tüm Çocuk Genetik ekibine,

Hekimlik mesleğini icra etmenin günden güne zorlaştığı koşullarda görevlerini bilgi, özveri ve sevgiyle yerine getirmeye çalışan, her birinden mesleğimi öğrendiğim tüm uzman abilerime, ablalarıma ve asistan hekim arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitiminin yorucu ve zorlu zamanlarının üstesinden beraber geldiğimiz, bu zamanların keyifli bir sürece dönüşmesinde rol alan ve ailem gibi hissettiğim canım dostlarım Dr. Shafıga İBRAHİMLİ ve Dr. Jamila Beydulleyeva'ya,

Bugün olduğum insan olmamı sağlayan, merhamet ve sevgiyi öğreten, Atatürk ilke ve inkılaplarıyla bilimin ışığında eğitim almamı sağlayan ve beni bu yönde yetiştiren en büyük destekçilerim, canım annem Emine EYÜPOĞLU, babam Mehmet Adnan EYÜPOĞLU'na,

Hayatımın her anında yanımda olan ve bana güç veren, en kıymetlilerim olan ablalarım Havva EYÜPOĞLU YETİM ve Merve EYÜPOĞLU DAL'a, kardeşlerim Dursun Ali EYÜPOĞLU ve Enes EYÜPOĞLU'na

Son olarak, mesleğime olan sevgimi pekiştiren, günümüz şartlarında dahi bu mesleği severek icra etmeme vesile olan ve her sabah işe büyük bir mutlulukla gitmemin nedeni olan, sağlıkla ve mutlulukla kalmalarını dilediğim tüm çocuklara,

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

BEYAN

“X kromozomunda sayısal ve yapısal anomali saptanan hastaların klinik ve fenotipik özelliklerinin retrospektif olarak incelenmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Melis EYÜPOĞLU

SAMSUN 2024

ÖZET

Giriş ve Amaç: X kromozomunda sayısal ve yapısal anomaliler, çeşitli klinik ve fenotipik sonuçlara yol açabilen genetik bozukluklardır. Bu çalışmada X kromozomunun sayısal ve yapısal anomalilerinin klinik ve fenotip üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Genel Bilgiler: X kromozom anomalileri, genetik ve fenotipik olarak geniş bir spektrumda seyreder. En sık 45,X, ikinci sıklıkta mozaik form gözlenmektedir. X kromozomunun sayısal anomalisi en sık Turner Sendromun kliniği ile ilişkilidir. TS'u birçok sistemi etkilemektedir, en sık boy kısalığı ve primer ovaryan yetersizlik ile prezente olur.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, 2003-2024 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'na başvuran, X kromozomunda sayısal ve yapısal anomali saptanan 65 hastayı kapsamaktadır. Hastaların demografik verileri, dismorfik bulguları, kardiyovasküler ve endokrin sistem bulguları ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak incelenmiş ve karyotip tipine göre gruplandırılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analizler uygulanarak, klinik özellikler ile karyotip dağılımı arasındaki ilişkiler araştırılmıştır.

Bulgular: Hastalar Monozomi X, mozaik X kromozom anomalisi, izokromozom Xq, Diğer X kromozom anomalileri ve triple X olarak gruplandırıldı. Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama tanı yaşı $11,02 \pm 5,08$ yıl, en sık başvuru nedeni boy kısalığı (%69,2) olarak saptandı. BH tedavisinin nihayi boy üzerine pozitif yönde etkisi olduğu görüldü. En sık mozaik kromozom anomalisi (%50,7) saptandı.

Tartışma ve Sonuç: X kromozom anomalileri, geniş klinik bulgularla ortaya çıkan genetik bozukluklar olup, erken tanı ve tedavi süreçleri hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirebilir. Çalışmamız, X kromozom anomalilerinin klinik bulgularını detaylandırarak, multidisipliner yaklaşımların önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: X kromozom anomalileri, Turner sendromu, monozomi X, izokromozom X, genetik analiz.

ABSTRACT

Introduction and Aim: Numerical and structural anomalies of the X chromosome are genetic disorders that can lead to various clinical and phenotypic outcomes. This study aims to evaluate the effects of numerical and structural anomalies of the X chromosome on clinical and phenotypic characteristics.

Background Information: X chromosome anomalies exhibit a wide spectrum of genetic and phenotypic variations. The most common anomaly is 45,X, followed by mosaic forms. Numerical anomalies of the X chromosome are most frequently associated with the clinical presentation of Turner Syndrome (TS). TS affects multiple systems and most commonly presents with short stature and primary ovarian insufficiency.

Materials and Methods: This study includes 65 patients with numerical and structural anomalies of the X chromosome who were admitted to the Pediatric Genetic Diseases Department of Ondokuz Mayıs University Medical Faculty between 2003 and 2024. The demographic data, dysmorphic features, cardiovascular and endocrine system findings, and laboratory results of the patients were retrospectively analyzed and grouped according to karyotype type. Statistical analyses were applied to evaluate the data, and the relationships between clinical characteristics and karyotype distribution were investigated.

Results: The patients were grouped as Monosomy X, mosaic X chromosome anomaly, isochromosome Xq, other X chromosome anomalies, and triple X. The mean age at diagnosis of the cases included in the study was 11.02 ± 5.08 years, and the most common reason for admission was short stature (69.2%). Growth hormone (GH) therapy was found to have a positive effect on final height. The most common anomaly detected was mosaic chromosome anomaly (52,3%).

Discussion and Conclusion: X chromosome anomalies are genetic disorders that present with a wide range of clinical manifestations, and early diagnosis and treatment can significantly improve the quality of life of affected patients. Our study details the clinical findings of X chromosome anomalies, highlighting the importance of a multidisciplinary approach.

Keywords: X chromosome anomalies, Turner syndrome, monosomy X, isochromosome X, genetic analysis.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kromozom, Genotip ve Fenotip	3
2.2. Kromozomal Anomaliler	3
2.2.1. Sayısal Kromozom Anomalileri	5
2.2.1.1 Cinsiyet Kromozom Sayısal Anomalileri (Anöplidiler)	5
2.2.2 Yapısal Kromozom Anomalileri	6
2.2.2.1 Cinsiyet Kromozom Yapısal Anormallikleri	6
2.3. Turner Sendromu	7
2.3.1 Turner Sendromu Tanım ve Tarihçesi.....	8
2.3.2 Turner Sendromu İnsidans ve Prevalans	8
2.3.3 Turner Sendromu Patogenezi	8
2.3.4 Prenatal ve Postnatal Tanı	9
2.3.5 Turner Sendromunda Klinik Bulgular.....	9
2.3.6 Turner Sendromu Tipik Morfoloji	10
2.3.7 Mortalite ve Morbidite	11
2.3.8 Kısa Boy ve İskelet Anomalileri	12
2.3.9 Prematür Over Yetmezliği ve Fertilite	13
2.3.10 Kardiyovasküler Problemler.....	14
2.3.11 Renal Problemler	15
2.3.12 Karaciğer Problemleri	16
2.3.13 Metabolik Sendromlar ve Diyabet	16
2.3.14 Kemik Metabolizması ve Osteoporoz	16
2.3.15 Otoimmünite.....	17
2.3.16 Oftalmolojik Problemler.....	18

2.3.17 İşitme Problemleri	18
2.3.18 Dermatolojik Problemler	19
2.3.19 Nörolojik ve Psikososyal Problemler	19
2.3.20 Tedavi	19
2.3.20.1 Büyüme Hormonu Tedavisi	20
2.3.20.2 Pubertal İndüksiyon	22
2.3.20.3 Prognoz	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ	75
7. KAYNAKÇA	79
8.EKLER	100
8.1. Etik Kurul Onayı	100
8.2. Orijinallik Raporu	101

SİMGE VE KISALTMALAR

AFP	: Alfa Feta Protein
AMH	: Anti-Müllerian Hormon
ALT	: Alanin Transaminaz
AoD	: Aort Diseksiyonu
AoK	: Aort Koarktasyonu
AST	: Aspartat Transaminaz
BH	: İnsan Büyüme Hormonu
BAV	: Biküspit Aort Kapağı
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
DEXA	: Dual-Energy X-ray Absorptiometry
DM	: Diyabetes Mellitus
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
FDA	: Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi
FISH	: Floresan In Situ Hibridizasyon
FSH	: Folikül Stimule Edici Hormon
HCG	: Human Koryonik Gonadotropin
IBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalıkları
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü -1
IGFBP-3	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein -3
ISCN	: International System for Cytogenetic Nomenclature
IVF	: In Vitro Fertilizasyon
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
KKH	: Konjenital Kalp Hastalıkları
LH	: Lüteinizan Hormon
SHOX	: Short Stature Homeobox Containing Gene
SDS	: Standart Deviasyon Skoru
SPSS	: Statistical Package For Social Sciences
TS	: Turner Sendromu
TSH	: Tiroid Stimule Edici Hormon
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Turner Sendromu'nda görülen kromozomal anomaliler.....	7
Tablo 2. Hastaların Karyotip Analizleri	28
Tablo 3. Mozaik Grupta Metafaz Yüzdeleri.....	33
Tablo 4. Kromozom Analizine Göre Anne Yaşı Ortalamaları.....	34
Tablo 5. Karyotip Analizine Göre Başvuru Şikayeti	35
Tablo 6. Hastaların SDS Düzeylerinin Dağılımı	38
Tablo 7. Karyotipe Göre Ağır Boy Kısıtlılığı Olan Olguların Dağılımı.....	39
Tablo 8. Karyotip Analizine Göre Fenotipik Özellikler.....	40
Tablo 9. Karyotip Analizlere Göre Eşlik Eden Komorbid Durumlar	41
Tablo 10. BH tedavisi alanlarda tedavi öncesi ve sonrası boy SDS	45
Tablo 11. BH tedavisi alan hastaların SDS farkı ve Tedavi sürelerinin değerlendirilmesi	44
Tablo 12. Nihai boya ulaşan olguların büyüme hormonu tedavisine yanıtlarının değerlendirilmesi	45
Tablo 13. Karyotip gruplarına göre nihai boy uzunlukları.....	46
Tablo 14. Karyotip gruplarına göre tanı anındaki boy SDS'leri	46
Tablo 15. Büyüme Hormonu başlangıç yaşı	47
Tablo 16. Büyüme hormonu başlangıç yaşı ile nihai boy uzunluğunun karşılaştırılması.....	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. 46 kromozomlu normal bir insanın karyotip görüntüsü	4
Şekil 2. Turner Sendromu Klinik Özellikleri.....	10
Şekil 3. Karyotip Analizi ile Elde Edilen Monozomi X (45,X0) Görüntüsü.....	29
Şekil 4. Karyotip Analizi ile Elde Edilen 46,X,r(X) Görüntüsü.....	29
Şekil 5. Karyotip Analizi ile Elde Edilen 46,X,isoXp Görüntüsü	30
Şekil 6. Karyotip Analizi ile Elde Edilen 47,XXX Görüntüsü	30
Şekil 7. Karyotip Analizi ile Elde Edilen 46,X,iso(Xq) Görüntüsü	31
Şekil 8. Turner Sendromlu Hastalarda 46,X,del(Xp) Karyotipi	31
Şekil 9. Turner Sendromlu Hastalarda 46,XX, dup(Xq) Karyotipi	32
Şekil 10. Olguların yaş aralıklarına göre tanı yaşları.....	36
Şekil 11. Olguların yaş aralığına göre tanı anındaki boy SDS dağılımı	37



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kromozom hastalıkları, mental retardasyon, dismorfik özellikler, konjenital anomaliler, büyüme ve gelişme geriliği, infertilite, immün hastalıklar, maligniteler, cinsiyet gelişim bozuklukları ile düşük veya ölü doğum gibi, geniş bir klinik spektrum ile ilişkilendirilebilir. İnsanda 23 çift kromozom bulunmakta ve bunlardan 1-22. kromozomlar otozomal kromozomları, X ve Y kromozomları cinsiyet kromozomu olarak adlandırılmaktadır. Kromozomal hastalıklar sayısal ve yapısal olmak üzere iki ana başlıkta incelenir. Cinsiyet kromozom anormallikleri, cinsiyet kromozomların sayısını veya yapısını etkileyen bir grup bozukluğa işaret eder. Cinsiyet kromozomu anormalliklerinin genel popülasyondaki sıklığı, literatürde genellikle her 500-1000 canlı doğumda 1 olarak belirtilmektedir (1). En sık görülen cinsiyet kromozomu aneuploidileri 45,X (Turner sendromu), 47,XXY (Klinefelter sendromu), 47,XYY (XYY sendromu) ve 47,XXX'dir (2-7).

Turner Sendromu (TS) X kromozomunun parsiyel veya komplet monozomisi ile karakterize dişi cinsiyette en sık görülen cinsiyet kromozomu bozukluğudur. Amerika, Avrupa ve Japonya'da yapılan çalışmalarda elde edilen verilere göre sıklığı her 2000-2500 dişi canlı doğumda bir olarak saptanmıştır (8-10). X kromozomu anomalilerinin yaklaşık %45'ini monozomi X oluşturmaktadır. Bu grup, Turner sendromunda en yaygın görülen karyotiptir. Bunun yanında, izokromozom X ve mozaik turner vakaları, olguların %15-18'ini oluşturmaktadır. Ring X kromozomu yapısına sahip olgular ise daha nadir olup, tüm Turner sendromu vakalarının yaklaşık %6'sını oluşturur. Delesyon Xp veya Xq (X kromozomunun kısa veya uzun kolunda kayıplar) ise daha az sıklıkla görülür ve Turner sendromlu olguların yaklaşık %2'sini oluşturur (11, 12). Turner Sendromu tanısı alan olguların %10-12'sinde Y kromozom yapıları görülmektedir. En sık görülen mozaizizm formu 45,X/46,XX' dir (13).

TS'unda yenidoğan döneminden ergenlik döneminin sonuna kadar birçok sistem ve organda farklı derecelerde etkilenme ve buna bağlı farklı fenotipik bulgular görülebilmektedir. En sık görülen bulgular boy kısalığı ve gonadal disgenezise sekonder gelişen hipogonadizmdir.

TS, artmış ense kalınlığı, ense kistik higroma, aort koarktasyonu/sol taraflı kalp anomalileri, brakisefali, at nalı böbrek, polihidramnios, oligohidramnios veya immün

olmayan fetal hidrops gibi anormal ultrason bulgularıyla ve koryonik villus örnekleme veya amniyosentez ile doğum öncesi teşhis edilebilir. Yeni doğan kız bebeklerde TS, el ve ayaklarda konjenital lenfödem, yele boyun, tırnak displazisi, dar ve yüksek damak, 4. metakarp veya metatrasta kısalık görülebilir.

Kızlar büyüdükçe kısa boy, ayırık meme başı, "kalkan" göğüs, yele boyun, düşük ense saç çizgisi, kübitus valgus, ön kol ve bilekte madelung deformitesi bulgu olarak görülebilir. Ergenlikte genellikle gecikmiş puberte veya erken over yetmezliğine bağlı primer amenore görülebilir. "Streak gonadlar" TS'nun bir özelliğidir (14).

Yukarıda açıklanan karakteristik klinik özelliklere sahip bireylerde tanıyı doğrulamak için karyotip analizi ile genetik test gereklidir. Ergenlikte, hastalar gecikmiş puberte veya amenore ile başvurabilir. TS'unda Folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyelerinin yükselmesi over yetmezliğini düşündürür ve anti-Müllerian hormon (AMH) over yetmezliğini saptamak için daha hassas bir belirteç olabilir(15).

Tanı sonrasında hastalar, belirli aralıklarla yapılan düzenli taramalardan geçirilmelidir. Bu taramalar, büyüme geriliği, kardiyak ve renal anomaliler, endokrin bozukluklar (hipotiroidizm gibi), işitme problemleri ve gastrointestinal sorunlar gibi olası komplikasyonların erken teşhis ve tedavisi için gereklidir (16, 17).

TS tanılı olguların izleminde amaç; büyüme hormonu (BH) tedavisinin zamanında başlanması, olguların final boyuna katkı sağlanması, pubertal indüksiyon tedavisi, düzenli östrojen tedavisi ile mozaik genetik yapı ve hafif klinik taşıyan olguların menarş ve fertilitésinin sağlanması, olguların kardiyovasküler hastalıkların komplikasyonlarından korunması, kemik metabolizma bozukluklarından korunması, mental ve ruhsal sağlıklarının korunarak sosyal bireyler haline getirilmesidir.

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı'nda takipli olan, karyotip incelemesi ile X kromozomunda sayısal ve yapısal anomali saptanan olguların, karyotip incelemeleri, fenotipik bulguları, ek hastalıkları, büyüme hormonuna yanıtları, uygulanan tedavileri, izlemde karşılaşılan güçlüklerin belirlenmesi ve incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

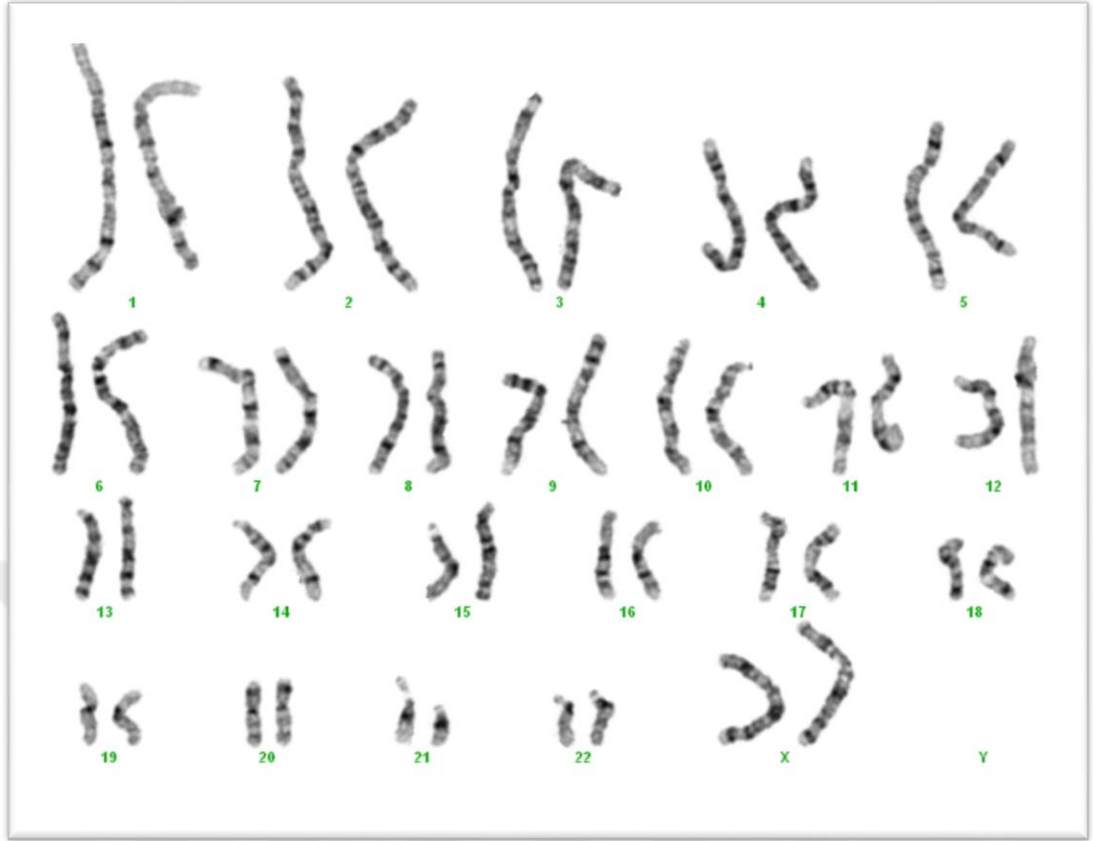
2.1. Kromozom, Genotip ve Fenotip

Kromozom canlılarda genetik materyali taşıyan ve kalıtımın gerçekleşmesini sağlayan protein yapılı genetik bir birimdir. Kromozomlar, kalıtımın temel yapı taşlarıdır ve genetik bozuklukların anlaşılmasında önemli bir role sahiptir. Genotip, bir organizmanın kalıtım yoluyla aldığı genetik bilgilerdir ve bu genler, kromozomlar üzerinde taşınır. Aynı genotipe sahip iki birey (örneğin, tek yumurta ikizleri) aynı çevresel koşullarda büyümüş olsalar bile, fenotipik özelliklerinde küçük farklılıklar gösterebilirler. Genotip ve çevresel faktörler birlikte organizmanın fenotipini oluşturur. Fenotip ise genotipin morfolojik, biyokimyasal veya moleküler bir özellik olarak ölçülebilen, gözlenebilen ifadesidir; kısaca canlının dış görünüşüdür.

2.2. Kromozomal Anomaliler

Kromozom anomalileri temelde sayısal ve yapısal olmak üzere iki ana kategoride incelenir; bu anomalilerden şüphelenildiğinde, genetik bozuklukların tespiti için kromozom analizi yapılması önerilir. Kromozomların sayı ve yapısındaki değişiklikler fenotipe çeşitli şekillerde yansır. Zihinsel gerilik, dismorfizm, konjenital anomaliler, büyüme geriliği, gelişimsel gerilik, infertilite, immün hastalık, malign hastalık, cinsiyet gelişim bozuklukları, düşük ya da ölü doğumlar gibi pek çok hastalık görülmektedir.

Sitogenetik, kromozomların hücre bölünmesi sırasında belirginleşmesiyle farklı boyama teknikleri ve yöntemleri kullanarak inceleyen bilim dalıdır. Bu hücredeki kromozomların eş çift kromozomlar halinde özdeşleştikten sonra belli bir düzene göre sıralanmasına karyotip denilmektedir. Her bireyin kromozom sayısı, şekli ve büyüklüğü onun karyotipini ifade etmektedir. İnsanlar bir çifti eşey kromozomu (X,Y) ve 22 çifti otozomal kromozomları olmak üzere 23 çift kromozoma sahiptir (Şekil 1). İnsanda normal karyotip; kadında 46,XX, erkekte 46,XY şeklindedir.



Şekil 1. 46 kromozomlu normal bir insanın karyotip görüntüsü

Kromozom analizi= Karyotip analizi= Sitogenetik analiz, insan genomunun bütün olarak, kuş bakışı görüntüsünü incelememizi mümkün kılar. Hücre nukleusu içinde yer alan kromozomlarının grafik diziliminin incelenmesidir. Sitogenetik analiz, kromozomların sayısal ve yapısal anomalilerini görüntülemek için kullanılır. Mitoz sürecinde olan beyaz kan hücrelerinin, kolşisin yardımıyla metafaz safhasında durdurulması sonrası, metafaz kromozomları çeşitli yöntemler kullanılarak bantlama-boyama işlemlerinden sonra ışık mikroskobu ile görüntülenerek analiz edilebilir. Ayrıca profaz, prometafaz ya da interfaz gibi hücre siklusunun farklı evrelerinden elde edilen kromozomların bantlanmasıyla yüksek-rezolüsyonlu elde edilen görüntüler, konvansiyonel yöntemle gözlenemeyen kromozomal patolojilerinin daha ayrıntılı olarak görülmesine olanak sağlar. Kromozomlar; büyüklük, sentromer yerleşimi ve bant paternine göre, yani boyut ve şekillerine göre dizilip incelenir. Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) analizleri; bir kromozomun tamamını, bir bölgesinin ya da özel bir DNA dizisinin varlığını ya da yokluğunu, sayısını ya da lokalizasyonunu belirlemek için kullanılan moleküler sitogenetik analiz yöntemidir(18, 19). Kromozom

kusurları, kromozomal (karyotipik) analiz, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve dizi karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (aCGH) olmak üzere en az 3 farklı yöntemle tespit edilebilir. Son iki yöntem, kromozomal analizin çözünürlüğünün altında olan anomalileri tespit edebildikleri için "moleküler sitogenetik" olarak kabul edilir.

İnsan kromozomlarının tanımlanmasında uluslararası bir nomenklatür olan International System for Cytogenetic Nomenclature (ISCN) kullanılmaktadır. Önce kromozom sayısı, takiben seks kromozom dizilimi belirtilir.

2.2.1. Sayısal Kromozom Anomalileri

Kromozom sayısındaki anormallik, mayoz ya da mitoz bölünme sırasında oluşabilir. Mayoz bölünme (mayoz I veya mayoz II) sırasında, kromozomun gitmesi gereken kutba doğru hareketinin olmaması, anormal dağılımı (mayotik non-disjunction=ayrılama) fazla ya da eksik kromozom sayısı ile sonuçlanır. Mitoz bölünme sırasında post zigotik anormal kromozom dağılımı hücrelerin yalnız bir bölümünde aberasyona yol açar ve kromozomal mozaizmden sorumludur (19).

İnsanların eşey hücrelerinde kromozom sayısı öploid 23 ($n = 23$)'tür. Hücre içinde kromozomlar birer çift halinde, yani diploid sayıda ($2n=46$) bulunurlar. Kromozom sayısındaki normalden sapmalar anöploidi olarak adlandırılır:

1. Poliploidi; kromozomların öploid sayının ($n=23$) katları şeklinde sayıca fazlalığıdır. $3n$ (triploidi), $4n$ (tetraploidi) vb. sıklıkla abortus materyallerinde ve kanser dokularında görülür.
2. Herhangi bir kromozomun, hücre içinde 2'den fazla sayıda olması; trizomi ($2n+1$), tetrazomi ($2n+2$) vb. ile sonuçlanır. Trizomi 21 (Down sendromu), Tetra X vb. Otozomal kromozomların 13, 18 ve 21 dışındakilerin trizomileri yaşamla bağdaşmaz.
3. Monozomi: $2n-1$. Yaşamla bağdaşan tek örnek, monozomi X'tir.

2.2.1.1 Cinsiyet Kromozom Sayısal Anomalileri (Anöploidiler)

Anöploidiler kromozom sayısını etkileyen anormalliklerdir. En yaygın cinsiyet kromozomu anöploidileri arasında, yaklaşık her 2500 doğumda 1 sıklıkla görülen 45,X (Turner sendromu), her 500 ila 1000 doğumda 1 sıklıkla görülen 47,XXY (Klinefelter sendromu), her 850 ila 3000 doğumda 1 sıklıkla görülen 47,XYY (XYY sendromu) ve

her 1000 doğumda 1 sıklıkla görülen 47,XXX yer almaktadır. Cinsiyet kromozomu mozaizminin en yaygın iki formu ise 45,X/46,XX ve 45,X/46,XY'dir. (20, 21). Mozaizm hastalarında fenotipin ciddiyeti, kritik dokularda saptanan anormal hücrelerin yüzdesiyle ilişkilidir (22, 23).

2.2.2 Yapısal Kromozom Anomalileri

Yapısal kromozom anomalileri, kromozom kollarının kırılması ve sonrasında yeniden birleşmesi ile oluşmaktadır. Yapısal yeniden düzenlemeler dengeli ve dengesiz olarak ikiye ayrılmaktadır. Kromozom yapısındaki normalden sapmaları ayırt edebilmek için, normal kromozom yapısının iyi bilinmesi gerekmektedir. Normal bir kromozomun yapısal konfigürasyonunu “ABCDEF” şematize edersek, yapısal anomaliler:

- I. İnversiyon ABEDCF
- II. Delesyon ABF
- III. Dublikasyon ABCABCDEF
- IV. İnsersiyon ABCDGHMEF
- V. Ring kromozom, tipik doğrusal bir kromozomun uçlarının birleşip bir daire oluşturduğu bir yapıdadır.
- VI. Marker kromozom, diploid kromozom sayısına ek olarak, fazladan bir kromozom parçasıdır.
- VII. İzokromozom: Kromozomun, boyuna bölünecek yerde (iki ayrı kromatid oluşturmak üzere), enine bölünmesi ve böylece birbirinin ayna görüntüsü şeklinde 2 tane p ya da 2 tane q kolu içermesi halinde ortaya çıkar, diğer kol kaybolur.
- VIII. Translokasyon: İki kromozom arasında, parça değişimidir. Karşılıklı translokasyonda genellikle kromozom kaybı ya da artışı olmadığından, klinik belirtilere neden olmaz, yani dengelidir. Ancak dengeli translokasyon taşıyıcıları, dengesiz kromozom dizilimine sahip gametler oluşturabilirler.

2.2.2.1 Cinsiyet Kromozom Yapısal Anormallikleri

Yapısal anormallikler, öncelikle izokromozomlar, delesyonlar, silinmeler, duplikasyonlar, kopyalar, halka kromozomlar ve translokasyonlar gibi kromozom yapı bozukluklarından oluşur. Bu tür yapısal anormallikler, genetik materyalin kaybı,

tekrarı veya yer değiştirmesi ile ortaya çıkararak çeşitli genetik hastalıklara ve bozukluklara yol açabilir.

2.3. Turner Sendromu

Turner sendromu (TS), X kromozomunun parsiyel veya komplet monozomisi ile karakterize dişi cinsiyette en sık görülen cinsiyet kromozom bozukluğudur. Amerika, Avrupa ve Japonya’da yapılan çalışmalarda elde edilen verilere göre sıklığı her 2000-2500 dişi canlı doğumda bir olarak saptanmıştır (8-10). Sendroma neden olan karyotipik anomaliler içerisinde en sık monozomi X (45,X) görülürken, bunu mozaik karyotipler (45,X/46,XX, 45,X/47,XXX vs.) ve X kromozomunun yapısal anomalileri (izokromozom X, ring X) takip eder (24-27).

Tablo 1. Turner Sendromu’nda görülen kromozomal anomaliler (28)

Karyotip	Tanım	%
45,X0	Monosomi X	40-50
45,X0/46,XX	Mozaisizm	15-25
45,X0/47,XXX; 45,X0/46,XX/47,XXX	Triple X ile mozaisizm	3
45, X0/46,XY	Mikst gonadal disgenezi	10-12
46,X i(Xq); 46,X0 idic(Xp)	İzokromozom Xq; İzodisentrik Xp	10
46,XX, del(p22.3)	Xp22.3 delesyonu	Nadir
46,X,r(X)/46, XX	Ring X kromozom	Nadir
X-otozom translokasyon, dengesiz	Değişken	Nadir
46,XX, del(q24)	Prematür over yetersizliği	

Mozaik yapıda olan Turner sendromlu hastalarda, metafaz yüzdeleri belirli bir karyotip varyantının hastadaki hücre popülasyonlarındaki dağılımını gösterir. Metafaz yüzdeleri, klinik bulguların ciddiyetini ve hastalığın fenotipini anlamada önemli ipuçları sağlar.

- **%5’ten Az Mozaik (Minimal Mozaik Yapı):** Klinik olarak, bu hastalar genellikle klasik Turner sendromu fenotipine daha yakındır ve mozaik yapı fenotipi çok az etkiler.

- **%5- %40 Mozaik (Düşük Mozaik Yüzdesi):** 45,X karyotipine sahip hücre oranı yüksek olduğunda (%60-95), hastalarda klasik Turner sendromuna daha yakın fenotip gözlemlenir.
- **%40- %80 Mozaik (Orta Düzey Mozaik Yüzdesi):** Orta düzey mozaik yüzdesine sahip hastalarda (%20-60), fenotip daha hafif olabilir ve spontan puberte gelişimi, normal boy uzunluğu gibi Turner sendromuna kıyasla daha hafif belirtiler gözlemlenebilir.
- **%80 ve Üzeri Mozaik (Yüksek Mozaik Yüzdesi):** Bu grupta normal veya başka bir mozaik karyotipin (%80 ve üzerinde) hakimiyeti varsa, Turner sendromunun klasik fenotipinden uzak, daha hafif klinik bulgular görülür.

2.3.1 Turner Sendromu Tanım ve Tarihçesi

Turner sendromu, ilk kez 1768 yılında anatomist Giovanni Morgagni tarafından tarif edilmiştir. 1938 yılında Henry Turner tarafından; kısa boy, yele boyun ve kubitus valgus klinik özelliklerini taşıyan 7 kadın olgu üzerinde fenotipik bulguları tanımlanmıştır (29). 1959 yılında ise Ford ve ark., bu sendromun cinsiyet kromozomlarına ait bir bozukluk olduğunu yayınlamışlardır (30).

2.3.2 Turner Sendromu İnsidans ve Prevalans

Doğru prevalansı belirlemek zordur çünkü; belirgin klinik özellikleri taşımayan ve hafif bulgular ile seyreden olgular oldukça geç tanı almaktadır (31). Konsepsiyondaki sıklığı çok yüksek olmasına karşın (1/50–1/200), yaklaşık %95'i intrauterin mortalite ve kayıpla sonuçlanmakta, %5'i ise canlı doğmakta ve yaşayabilmektedir. Prenatal tanılmal çalışmalarda 45,X karyotipe sahip fetusların en az %10'unun spontan abortus ile sonuçlandığını göstermiştir (32). Canlı doğan kız bebekler arasındaki Turner sendromunun sıklığı yaklaşık olarak 1/5000'dir (33).

2.3.3 Turner Sendromu Patogenezi

TS patogenezinin baktığımızda sıklıkla oogenezin sırasında X kromozomu kayıplarına (%60-80) bağlı olarak X kromozomu içermeyen yumurta hücresi ile sperm (23,X) döllemesi sonucu oluşmaktadır. Bu, Turner sendromunun en yaygın patogenezin mekanizmasıdır. Bunu takiben %15-35 paternal X kromozomu kaybı ve daha nadiren postzigotik kayıplarla oluşabilmektedir(34). Bu bilgiler, Turner sendromunun

patogenezinin büyük ölçüde X kromozomunun eksikliğiyle ilişkili olduğunu ve bunun farklı aşamalarda meydana gelebileceğini göstermektedir.

2.3.4 Prenatal ve Postnatal Tanı

Prenatal dönemde ense kalınlığında artış, brakisefali, hidrops fetalis, kısa femur boyu, renal malformasyonlar, poli veya oligohidroamniyos, intrauterin gelişme geriliği görülebilir. Ayrıca Üçlü Test’de AFP düzeyi yüksek, beta-HCG düzeyi normal veya düşük, östriol düzeyi normal veya düşük bulunabilir (35). Prenatal dönemde TS açısından risk oluşturacak büyüme-gelişme geriliği, ultrasonografi ile saptanabilen kistik higroma, hidrops fetalis, konjenital kardiyak anomaliler gibi bulguların varlığında koryon villus örnekleme veya amniyosentez ile fetal dönemde tanı alabilmektedirler (36, 37). Prenatal dönemde kromozom anomalilerin tespiti için dünyada ve ülkemizde 1990’lardan itibaren uygulanan Üçlü Tarama Testi ile TS olgularının yaklaşık olarak %42’si tespit edilebilmektedir (38).

5-20 yaşları arasında sıklıkla boy kısalığı, puberte gecikmesi, amenore, düzensiz menstrüasyon kanamaları, iskelet deformiteleri ile tanı sıklığında ikinci bir artış gözlenir (39, 40).

Üçüncü olarak da 30-40 yaş aralığında sıklıkla infertilite şikâyeti ile tanı sıklığında artış gözlenmektedir.

Erken tanı ve tedaviler ile hastalara nihai boyda artış, eşlik eden komorbid hastalıkların sağaltımı, daha yüksek okul başarısı sağlamaktadır. Birinci basamak sağlık hizmeti veren hekimlerin ve çocuk doktorlarının TS hakkındaki bilgi düzeylerinin artırılması önem arz etmektedir.

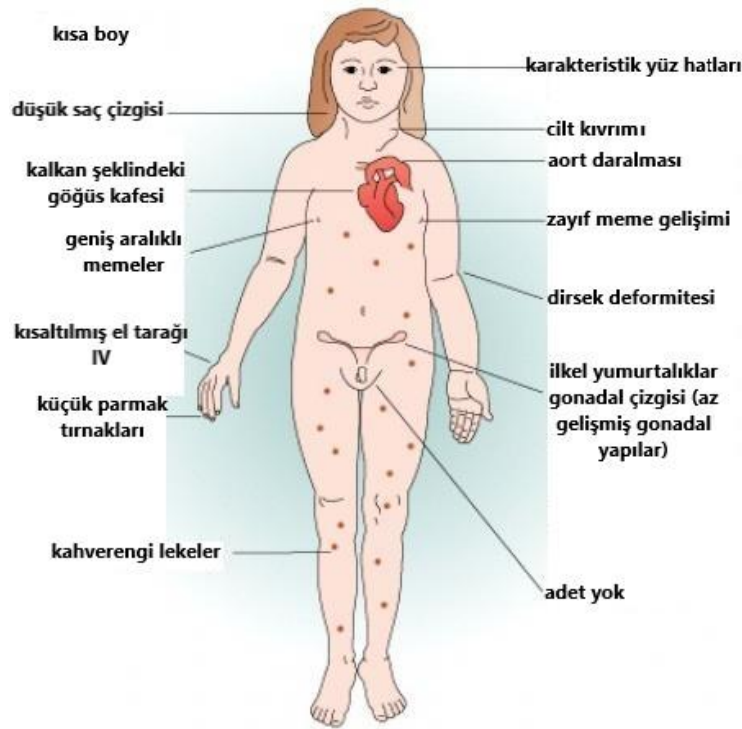
2.3.5 Turner Sendromunda Klinik Bulgular

TS, kadınlarda over yetmezliğinin ve boy kısalığının en önemli nedenlerinden biridir. Kardinal bulgular; kısa boy (genellikle 150 cm’den kısa), disgenetik gonadlar (streak gonad), seksüel immaturite, primer amenore, kardiyovasküler ya da renal anomaliler ve diğer somatik anomaliler olarak sıralanabilir. Xp delesyonlu hastalarda kısa boy ve doğumsal anomaliler izlenirken, Xq delesyonlu hastalarda sadece gonadal disfonksiyonu gözlenir. Buna karşın izokromozom Xq’lu [i(Xq) karyotipli] hastalar ise klinik olarak klasik 45,X karyotipli hastalara benzer(33, 41).

2.3.6 Turner Sendromu Tipik Morfoloji

TS' lu kadınların dismorfik bulgularının geniş bir dağılım alanı vardır (42). TS, her zaman spesifik bulgularla seyretmez ve genellikle süt çocukluğu döneminde tanı konulamaz (43). Diğer genetik bozukluklarda olduğu gibi bazı spesifik dismorfolojik bulguların bir araya gelmesi, basit bir fizik muayene yaparak TS ön tanısını konulabilmektedir. Özellikle yele boyun (*pterygium colli*), ayırık meme başları, 4. metakarp veya metatars kısalığı, cubitus valgus, çok sayıda pigmente nevüs birlikteliği TS ön tanısı düşündürcek bulgulardandır. Bunların dışında görülen dismorfolojik bulgular; gözlerde epikantus, miyopi, ptozis, strabismus, mikrognati, yüksek damak, dental malokluzyonlar, boyunda düşük ense saç çizgisi, yele-kısa boyun, torakal bölgede yelken göğüs, ayırık meme başları, ciltte lenfödem, çok sayıda pigmente nevüs, tırnak hipoplazisi, vitiligo, alopesi, iskelet sisteminde boy kısalığı, cubitus valgus, gelişimsel kalça displazisi, skolyoz, madelung deformitesi, 4. metatars veya metakarpda kısalık, genu valgum şeklinde sayılabilir (30).

Yenidoğanlarda el ve ayaklarda konjenital lenfödem, yele boyun, tırnak displazisi, dar ve yüksek damak ve kısa dördüncü metakarpal ve/veya metatarslar bulunabilir (14).



Şekil 2. Turner Sendromu Klinik Özellikleri

İlerleyen çocukluk döneminde kızlarda boy kısalığı Turner Sendromunu düşündürebilir. Pubertenin gecikmesi, menarşın gecikmesi, anovulasyon ve infertilite TS' nu düşündüren diğer bulgulardır (44). Erişkin dönemde işitme kaybı, hipotiroidizm ve karaciğer fonksiyon anormallikleri sıklıkla ortaya çıkar (45, 46).

Danimarka'da yapılan geniş bir çalışmada en sık görülen dismorfolojik bulgu düşük ense saç çizgisi (%53) olarak bulunmuştur. Bunu yüksek damak (%52) ve çok sayıda pigmente nevüs (%51) takip etmektedir. Ayrıca yaş gruplarına göre ayrıldıklarında erişkin yaş grubunda kısa boyun ve çok sayıda pigmente nevüsün daha sık görüldüğü, pediatrik yaş grubunda ise yüksek damak, cubitus valgus, kısa 4. metakarp veya 4. metatarsın daha sık görüldüğü saptanmıştır (47). Monozomi X'in daha ciddi klinik bulgularla seyrettiği bilinmektedir. Monozomi X (45,X) vakalarının daha ağır klinik bulgularla seyretmesinin nedeni, bu hastalarda bir X kromozomunun tamamen eksik olmasıdır. Dismorfik bulgular arasında yele boyun, pitozis, mikrognati, kısa boyun ve lenfödem gibi özelliklerin görülme sıklığı ile Monozomi X arasında güçlü bir ilişki vardır (47).

2.3.7 Mortalite ve Morbidite

Turner sendromunda morbiditenin en yaygın nedenleri endokrin-metabolik (diyabet, hipotiroidi, otoimmünite, osteoporoz gibi) ve kardiyovasküler patolojiler (aritm, hipertansiyon, konjenital kalp anomalileri gibi) olup, kas-iskelet sistemi problemleri de daha az sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Bu bozukluklar, TS'lu bireylerin yaşam kalitesini ve genel sağlığını önemli ölçüde etkileyebilir. Yapılan çalışmalarda özellikle kardiyovasküler patolojilere bağlı ölümler izokromozom Xq karyotipindeki bireylerde daha sık gözlenmiştir (39, 48, 49).

Normal popülasyona göre yaşam süresinde ortalama 13 ila 15 yıllık bir azalma olduğu saptanmıştır (39). Mortalite sağlıklı popülasyona göre 3 kat artmış olup, en riskli grubun 45,X karyotipine sahip olanlar ve erken yaşta tanı alanlar olduğu saptanmıştır. Mortalitenin en sık sebebi toplam %49 ile kardiyovasküler problemler olup; %41'inin edinsel vasküler problemlere (hipertansiyon, ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı) bağlı, %8'inin ise doğumsal kalp hastalıklarına bağlı olduğu bulunmuştur. Mortalitenin başka bir sebebi olan kanser, genel olarak normal popülasyonda beklenene yakındır.

TS'nun tüm tiplerinde mortalite riski artmış bulunmuştur. Tıp alanında gelişen ilerlemeler ile beraber TS tanısı koyma sıklığı ve TS olguların yaşam süreleri artmaktadır bu durum TS bağlı komorbiditelerin görülme sıklığını arttırmıştır (39).

2.3.8 Kısa Boy ve İskelet Anomalileri

Sendromun en önemli özelliklerinden biri boy kısalığıdır. TS olan hastalarının tamamına yakınında nihai boy hedef boydan kısa kalmaktadır (28). Tedavi edilmeyen kızların kendi popülasyonlarındaki normal kızlardan yaklaşık 20 cm daha kısa olduğu bildirilmektedir (50).

SHOX (*short stature homeobox containing gene- X kromozomunda kısa boy homeobox içeren*) geninin yetersizliği etiyojideki en önemli genetik faktördür (51, 52). SHOX geni yetersizliği ayrıca TS'unda görülen madelung deformitesi, yüksek damak, skolyoz, mikrognati gibi diğer iskelet deformitelerine de sebep olabilmektedir (53-55). TS olguları ve izole SHOX gen mutasyonu olan olgular kıyaslandığında TS olgularının nihai boylarının daha kısa kaldığı gözlenmiştir (54). Turner sendromunda (TS), IGFBP2 (insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 2) gen mutasyonu ya da epigenetik modifikasyonların varlığı üzerinde durulmaktadır. IGFBP2 geni, büyüme ve gelişim süreçlerini düzenleyen insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemine dahil olan bir proteini kodlar. Bu genin işlev bozukluğu, büyüme ve gelişim anomalileriyle sonuçlanabilir, bu da Turner sendromunda görülen büyüme geriliği gibi bulgulara katkıda bulunabilir (56). Epigenetik modifikasyonlar ise genlerin ekspresyonunu değiştiren, ancak DNA dizisini değiştirmeyen kimyasal değişikliklerdir. Turner sendromunda bu tip epigenetik değişikliklerin büyüme hormonu, metabolik süreçler ve hatta kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri araştırılmaktadır (56).

Turner sendromlu kızlar genellikle hafif derecede büyüme geriliğiyle doğarlar [ortalama doğum uzunluğu yaklaşık -1 standart sapmadır (SD)]. Doğum boylarının da kısa olması (genelde 10-25 percentil aralığında) nihai boyun kısa olmasına katkı sağlayan diğer bir faktördür (57).

Doğrusal büyüme bebeklik döneminde ve çocukluk boyunca yavaş kalır. Büyüme geriliği, ergenlik döneminde büyüme atağının olmaması ve ergenliğin gecikmesi ile daha da şiddetlenir. Pek çok kız çocuğuna, boyları kısa olmasına rağmen, yaklaşık 8

ila 10 yaşına kadar (veya daha sonra) teşhis konulamamaktadır. TS'lu kadınların doğru doz ve doğru sürede etkin bir BH tedavisi alması, final boylarına katkıda bulunması açısından ve toplumsal-sosyal olarak aktif bireyler haline gelmeleri açısından büyük önem taşımaktadır (54). Yapılan çalışmalarda büyüme hormonu tedavisi ile nihai boyda ortalama olarak 5-8 cm kazanç olduğu gösterilmiştir (28). Nihai boy kazancında pozitif prediktif etkenler tedavi öncesinde uzun boylu olmak, hedef boyun uzun olması, tedaviye başlanma yaşının erken olması, puberte indüklenmesinden uzun süre önce tedaviye başlamış olmak, tedavinin süresi ve yüksek doz büyüme hormonu almak olarak sıralanmıştır (28).

2.3.9 Prematür Over Yetmezliği ve Fertilite

TS kardinal bulgularından biri östrojen yetmezliğine bağlı görülen primer over yetmezliğidir. Bu kadınlar tipik olarak primer amenore ile başvurur ve bunların yalnızca %10-15'inde spontan menarş görülür (58, 59).

Östrojen sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişmesinde görev almaktadır (60). Östrojen ile birlikte menstrüel siklusta ve birçok dokuda ayrıca hormon ve nörotransmitter sentezinde görev alan progesteronun da TS olgularında eksikliği görülür (61, 62).

TS'unda görülen gonadal disfonksiyon sebebi ile hipergonadotropik hipogonadizm tablosu oluşmakta ve bu durum meme gelişimini, spontan puberteyi engellemekte, infertilite ve sekonder amenoreye neden olmaktadır. 45,X/46,XX mozaik TS olgularında spontan menarş gözlelenebilmekte ancak ilerleyen dönemde erken menopoz ile sonuçlanmaktadır (63, 64). Spontan menarş 45,X dişilerin yalnızca %4-12'sinde mevcut olmasına rağmen mozaik karyotiplerde daha sık görülür (%28-45) (65-67). TS'lu kızların yaklaşık üçte birinde menarşa ilerleyebilen spontan meme gelişimi vardır ve bu durum çoğunlukla mozaik formlarda kızlarda görülür (68, 69). Bu genç kadınların da yaklaşık %6'sında düzenli menarş görülür. (66).

TS olgularında görülen FSH ve LH yükseklikleri over yetmezliğini göstermektedir. TS'lu bireylerde folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) düzeyleri sağlıklı bireylere göre çoğunlukla yüksek seyretmektedir (70). Gonadotropin seviyeleri erken yaşta normal bulunabilir, prepubertal dönemde ise yükselmektedirler. Hipergonadotropik hipogonadizm nedeni ile TS olgularının çoğunda HRT ile

pubertenin indüklenmesi ve pubertal gelişimim taklit edilmesi gerekmektedir (71). TS'unda hemen hemen her olguda hipergonadotropik hipogonadizm görülmektedir, bu da primer ya da sekonder amenore ve infertiliteye yol açmaktadır.

Anti-Müllerian hormonu (AMH), büyüyen foliküllerin yumurtalık rezervinin iyi bir belirtecidir. Visser ve ark. AMH düzeylerinin, 45,X/46XX mozaizmi olan TS hastalarının %77'sinde ölçülebilir düzeylerde olduğunu bulmuşlardır. Klasik 45,X karyotipte bu oran yalnızca %10'dur (72).

TS olgularında östrojen içeren hormon replasman tedavisi, dişi cinsiyet karakterlerinin gelişimi, normal uterus gelişimi ve kemik mineral yoğunluğunun korunması için gereklidir (73). Uluslararası kılavuzlar HRT için 11-12 yaşlarında gonadotropinlerin yükseldiği dönemde başlanmasını önermektedir. Daha sonra da ara kanamaların önlenmesi için progesteron tedaviye eklenmelidir (28).

Turner Sendromu tanılı olguların %5-7'si bir uzman yardımı olmadan spontan gebe kalabilmektedir (74). Bu olguların çoğunluğunu da mozaik genetik yapıdaki TS olguları oluşturur (75). Spontan abortus oranı ise çok yüksektir (28). TS olgularında görülen artmış spontan abortusun nedeni olarak uterusun anormal yapısı, yetersiz veya gecikmiş östrojen replasmanı, fonksiyonu görece düşük endometrium yapısı öne sürülmüştür. Erişkin yaşamda embriyo transferi için ideal olan optimal uterus büyümesi ve endometriyal gelişimi elde etmek için östrojen tedavisi gereklidir (76, 77).

Turner Sendromu olgularında gebelik; aort diseksiyonu ve hipertansiyon riskini arttırdığı için yüksek riskli kabul edilir (78). Artmış aort diseksiyonu riskine sahip olduğundan, gebeliğin tavsiye edilip edilemeyeceği klinisyenler tarafından tartışma konusu olmaktadır (79).

2.3.10 Kardiyovasküler Problemler

Konjenital kalp hastalıkları, obezite, hipertansiyon, diyabete sekonder gelişebilecek kalp ve kapak yetersizlikleri TS'unda görülebilmektedir. KKH, Monozomi X genotipine sahip bireylerde TS'unun diğer genotiplerine göre daha sık görülmektedir (80). BAV (Biküspit Aort Kapağı) (%15-30) ve AoK (Aort Koraktasyonu) (%7-18) gibi kalbin sol tarafını ilgilendiren obstrüktif lezyonlar en sık görülen KKH alt tipleridir (81). Daha az görülen kardiyovasküler anomaliler ise hipoplastik sol kalp

sendromu, mitral kapak anomalileri, interrupted inferior vena cava, dekstrokardi, ventriküler septal defekt (VSD), atrioventriküler septal defekt, pulmoner kapak anomalileri, koroner arter anomalileri ve patent duktus arteriozus şeklinde sayılabilir (82, 83).

DKH, TS'lu bireylerde erken ölümün en sık sebebidir (84). En mortal kardiyovasküler komplikasyonlardan biri aort diseksiyonu (AoD) olup, normal popülasyonda 100.000'de 6 sıklıkta görülen bu durum, TS'lu bireylerde 100.000'de 40 sıklıkta görülmektedir (85). AoD; özellikle BAV, uzamış aortik transvers ark, AoK ve/veya hipertansiyonu olan olgularda görülmektedir (86). TS'lu bireylerde sıkça görülen bir durum olan hipertansiyon iyi yönetilir ise bu komplikasyonların riskini azaltabilir (87).

Hipertansiyon TS'lu kadınlarda daha yaygındır ve prevalansı yaşla birlikte artar (88-90). TS'lu gençlerin yaklaşık %40'ında ve yetişkinlerin %60'ında kan basıncı (KB) yükselmiştir.

Turner sendromlu kızların ve kadınların %20-40'ında uzamış QT aralığı rapor edilmiştir (91-94). Diğer iletim ve repolarizasyon anomalileri arasında sağ aks sapması, P ve T dalgası anormallikleri ve hızlanmış atriyoventriküler (AV) iletim yer alır (93).

Artmış kardiyovasküler hastalık riskinin; koroner arter hastalığı, artmış LDL kolesterol ve apolipoprotein B düzeyleri, kronik östrojen eksikliği ve yeterince tedavi edilmemiş hipotiroididen kaynaklanabileceği düşünülmektedir (95).

2.3.11 Renal Problemler

TS'lu bireylerde üriner sistem anomalisi olguların %24-42'sini etkilemektedir (96). En sık görülen böbrek anomalisi at nalı böbrek (%11) olup, bunu parsiyel veya tam dupleks böbrek (%5-10), böbrek agenezisi (%2-3), multikistik böbrek (<%1) ve ektopik böbrek (<%1) izlemektedir. Bu anomaliler genellikle kronik böbrek yetmezliği gibi önemli morbiditelere yol açmamaktadırlar. Ancak yapılan çalışmalarda TS'lu bireylerde böbrek hastalığına bağlı mortalitenin normal popülasyona kıyasla yedi kat artmış olduğu bulunmuştur (48).

2.3.12 Karaciğer Problemleri

Asemptomatik karaciğer fonksiyon testi yükseklikleri TS'lu bireylerde yaygın bir bulgu olup (%20-80) prevalansı yaş ile artmaktadır (97). TS'lu bireylerde bu durum siroz gibi hayati tehdit edici komplikasyonlara dönüşebileceğinden önem arz etmektedir. Siroz riski, normal popülasyona göre 6 kat artmıştır (95). Yapılan bir çalışmada östradiol ile hormon replasman tedavisinin karaciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkilerini göstermiştir(98).

2.3.13 Metabolik Sendromlar ve Diyabet

Metabolik sendrom, insülin direnci, glukoz intoleransı, dislipidemi, visceral obezite ve hipertansiyon dahil olmak üzere birçok birbiriyle ilişkili metabolik bozukluktan oluşur (99). Metabolik sendrom bileşenleri Turner Sendromlu bireylerde daha sık görülür ve çocukluk çağında tespit edilebilir (100-102). TS'lu bireyler, yaş ve boy uyumlu yaşlılarına göre daha yüksek VKİ'ne, daha yüksek vücut yağ yüzdesine, daha geniş bel çevresine ve daha düşük yağsız vücut kitlesine sahiptirler (103).

TS'lu kadınlar, genel popülasyona kıyasla tip 2 diyabet için 2 kat daha yüksek risk ve bozulmuş glukoz toleransı için 4,5 kat daha yüksek risk taşır (104). Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) ve tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) riskinin tüm yaşlarda arttığı gösterilmiştir (38). BH tedavisi diyabet riskinde artışa neden olmamaktadır, hatta abdominal yağlanmayı ve glukoz toleransını iyileştirdiği saptanmıştır (105). TS'lu ergen hastalarda daha yüksek trigliserit ve total kolesterol seviyeleri de bulunur (106). TS'lu adelösan olguların %50'sinde hiperlipidemi bildirilmiştir (107).

2.3.14 Kemik Metabolizması ve Osteoporoz

TS'unda osteoporoz ve osteopeni daha sık görülmektedir. Bunun en önemli sebebinin yetersiz östrojen maruziyeti olduğu düşünülmektedir. TS'lu bireylerin 25-hidroksivitamin D düzeyleri topluma göre daha düşük bulunmaktadır (108). Osteoporoz riskini daha da artırabilecek eşlik eden hastalıklar arasında D vitamini eksikliği, çölyak hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) yer alır.

2016 yılında yapılan bir çalışmada TS tanılı olgularda karyotipin kemik mineral yoğunluğu üzerinde bir etkisi saptanamamıştır (109).

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) düşüklüğü ve kırık riski Turner sendromlu kızlarda ve kadınlarda görülme sıklığı artmış olarak saptanmaktadır. TS'lu bireylerde osteoporoz ve kırıklar 45 yaş üzerinde yaygın olarak bildirilmektedir (110). Osteoporotik kırıklar topluma kıyasla %25 daha sık görülmektedir (110, 111). Artmış kırık riski, düşük KMY, ailede kırık öyküsü, işitme kaybı ve ileri yaş ile ilişkilendirilmiştir (95). KMY'nun artırılmasında östrojen replasman tedavisinin etkili olduğu bulunmuştur (112). BH tedavisi ise artmış kemik hacmi ile ilişkili olup, KMY'nu arttırdığı veya kırık riskini azalttığı gösterilmemiştir (113).

İskeletteki bir dizi gelişimsel anormallik, kısa boyun (boyun omurlarının hipoplazisi), madelung deformitesi, kübitus valgus dahil olmak üzere Turner Sendromunun karakteristiği olan ek bulgularla sonuçlanır. Hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde skolyoz ve/veya kifoz gelişir (114, 115).

2.3.15 Otoimmünite

TS'unda otoimmün patolojiler topluma kıyasla daha sık görülmektedir, bu sıklık yaşla beraber artmaktadır (116). TS olgularında otoimmün hastalıkların prevalansı %38.6 olarak bildirilmektedir (117). Mozaik karyotip de dahil tüm TS olgularında otoimmünite artmıştır ancak izokromozom X genetik yapısına sahip olguların otoimmünite ve hipotiroidi geliştirme riski daha yüksektir (118).

En yaygın görülenler; otoimmün tiroid hastalıkları, tip 1 diyabet ve inflamatuvar barsak hastalıklarıdır. Ayrıca bu olgularda romatoid artrit, psöriazis, vitiligo, alopesi areata da normal topluma göre artmış sıklıkta görülür (119). Addison hastalığı, tip 1 ve tip 2 otoimmün poliglandüler sendrom sıklığı normal popülasyonla aynıdır (120).

En sık görülen otoimmün hastalık klinik veya subklinik hipotiroididir (%3,2) TS olgularının %50'sinde tiroid testleri etkilenmiştir (116, 121) Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidi TS'lu bireylerde en sık görülen otoimmün hastalıktır (116). Graves hastalığı insidansı ise %1,7-3,0 bulunmuş olup bu durum daha geç yaşlarda ortaya çıkmaktadır (122).

Çölyak hastalığı sıklığı normal popülasyona göre 2 ila 5 kat artmış olup, prevalansı %4,5 olarak bildirilmektedir (123). Anti-endomisyum antikor ve doku transglutaminaz antikor pozitifliği sıklığı %2-16 olarak saptanmıştır.

Otoimmün tiroid hastalıklarına göre daha az sıklıkta topluma göre daha yüksek sıklıkta olmak üzere inflamatuvar barsak hastalıkları, juvenil idiyopatik artrit, psöriazis, tip 1 diyabet, alopesi de TS'na eşlik edebilir (116, 124).

2.3.16 Oftalmolojik Problemler

Turner sendromlu hastalarda oküler anormallikler yaygındır (125). Hipermetropi ve miyopi başta olmak üzere, TS'lu olguların yaklaşık %40'ında çeşitli kırma kusurları görülmektedir (126). Bunların sonucu olan strabismus ve ambliyopi de benzer oranlarda bildirilmiştir. Ptozis (%16), epikantal katlantı, hipertelorizm, aşağı bakan palpebral fissürler de yaygın olarak görülmektedir. Kırmızı-yeşil renk körlüğü de %8 oranında görülmektedir (127). TS vaka raporlarında keratokonus, glokom, anterior lentikonus, katarakt, retinal vasküler değişiklikler ve retina dekolmanı da kaydedilmiştir (125, 128).

2.3.17 İşitme Problemleri

İşitme kaybı, TS'lu bireylerin üçte birini etkileyen önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır (129). TS'lu bireylerde işitme kaybının erken tanınması, değerlendirilmesi ve uygun yönetimi işitme kaybına bağlı konuşma bozukluklarının, depresyon ve demansın önlenmesi için önemlidir. İşitme kaybının sebepleri multifaktöriyel olup, olguların %34'ünde düşük kulak, sarkmış kulak kepçesi, daralmış dış kulak yolu gibi dış kulak anomalileri olduğu saptanmıştır (130).

Yapılan çalışmalarda işitme kaybı gelişmesi açısından risk faktörü ve karyotipler arasında işitme kaybı için artmış risk faktörü saptanmamıştır (131, 132).

TS'unda enfeksiyonların ve özellikle çocukluk yaş grubunda akut orta kulak enfeksiyonlarının (AOM) sıklığı artmıştır (133). Görülen anatomik ve immünolojik defisitler nedeni ile kronik otitis media ve presbiakusis sıklığı ve buna bağlı işitme kaybı da görülebilmektedir (134-136).

TS'lu kadınların yarısında yaşamları boyunca sensörinöral işitme kaybı gözlenebilmektedir (134). Sensörinöral işitme kaybı 6 yaş civarında başlar ama sıklıkla çocukluk döneminde klinik bulgu vermemektedir (131, 134). Ortalama yaşı $12 \pm 6,2$ olan 173 hasta ile yapılan bir çalışmada sensörinöral işitme kaybı sıklığı %15,6 olarak saptanmış (89), daha yüksek yaş grubu ile yapılan çalışmalarda

sensörinöral işitme kaybı görülme oranı %47-66 arasında değişmektedir (132, 135, 137).

2.3.18 Dermatolojik Problemler

TS'lu bireylerde topluma oranla artmış sayıda melanositik nevüs görülmektedir (%15-64) (25). Malign melanom riskinin artıp artmadığı konusunda bir uzlaşma mevcut değildir (104).

Turner sendromlu kızların, saç folikülünün hücrelerinden kaynaklandığı düşünülen, nadir görülen, iyi huylu bir cilt neoplazmi olan pilomatriksoma geliştirme olasılığı diğerlerine göre daha yüksek olabilir (138, 139). Birkaç çalışma keloid oluşumu riskinin arttığını öne sürmektedir (140, 141).

2.3.19 Nörolojik ve Psikososyal Problemler

TS'lu bireylerin büyük bir çoğunluğu ortalama veya ortalama üstü zekaya sahip olup, yalnızca yaklaşık %10'u zihinsel engellidir (142). Zihinsel engellilik için en büyük risk faktörünün ring X kromozom genotipine sahip olmak olduğu gösterilmiştir (143).

Nörokognitif problemler; matematikte zorlanma, sözel ve görsel bellekte zorlanma, zayıf yüz tanıma, azalmış motor performans gibi durumlardan oluşabilir (28).

TS tanılı olguların yaşam kalitesi üzerine Polonya'da yapılan bir çalışmada olguların %60'ının boylarından memnun olmadığı, %50'sinin orta öğretim ve daha üstünde eğitime sahip olduğu, %70'inin ebeveynleri ile birlikte yaşadığı ve %70'den fazlasının eşi ya da partneri olmadığı bilgilerine ulaşılmıştır (144). Çalışmalarda ayrıca TS tanılı olguların daha fazla sosyal iletişim zorlukları yaşadığı ortaya konulmuş ve bunun olguların yaşam kalitesini düşürdüğü vurgulanmıştır.

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) okul çağındaki TS'lu bireylerin yaklaşık %25'inde görülmekte olup, hiperaktivite komponenti daha baskındır (145). Yapılan bazı çalışmalar TS'lu bireylerin otizm spektrum bozukluğuna daha yatkın olduğunu göstermektedir (146).

2.3.20 Tedavi

TS'lu bireylerde büyümeyi destekleyen tüm tedavilerin amacı, hastalığın yol açabileceği fiziksel kısıtlamaları en aza indirmek, olguların yaşlıtlarına benzer bir yaşta

puberteye girmelerini sağlamak ve erişkinlik döneminde yaşlılarına yakın bir vücut kompozisyonu sağlamaktır.

Normal popülasyonda gözlenen BH sekresyonunun pubertedeki artışı TS'lu bireylerde gözlenmemektedir (147). Büyümeyi destekleyici tedavilerin en önemlisi BH olup, çoğu olguda büyüme hızını arttırdığı ve nihai boya katkıda bulunduğu gösterilmiştir (148). Buna rağmen BH tedavisi tek başına yeterli olmayıp birçok olguda puberteyi indüklemek veya tamamlamak amacıyla HRT kullanılması gerekmektedir. Bu iki tedavi protokolü sonucunda olgular yaşlılarına yakın final boy ve vücut kompozisyonuna kavuşabilmektedirler.

2.3.20.1 Büyüme Hormonu Tedavisi

Turner sendromlu hastaların çoğu, yetişkin boylarını en üst düzeye çıkarmak ve vücut kompozisyonlarını iyileştirmek için büyüme hormonu tedavisiyle tedavi edilmelidir.

Turner sendromlu bir kız çocuğunun boyu normal kadın büyüme çizelgesinde yaşa göre 5. persentilin altına düştüğünde, ki bu genellikle iki ila beş yaş arasında gerçekleşir, büyüme hormonu tedavisine hemen başlanmalıdır (100, 149, 150).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan geniş randomize kontrollü çalışmalarda BH ile tedavi edilen olguların, tedavi almayan TS'lu bireylere göre ortalama 5 ile 8 cm daha uzun olduğu gösterilmiştir (151, 152). BH tedavisi verilen ve verilmeyen olgular karşılaştırıldığında aralarında 0,5 ila 1,5 SDS fark olduğu gözlenmiştir (151, 153). Avrupa'da yapılan iki çalışmada da erken yaşta başlanan yüksek doz BH tedavisi sonucunda olgularda ortalama 15-17 cm gibi dramatik bir uzama sağlanmıştır (154, 155). Tek başına BH'nun kullanımı ile BH ve oksandrolon kombine tedavisinin sonuçları incelendiğinde kombine tedavinin daha üstün olduğu gösterilmiştir (156).

TS'lu bireylerde BH tedavisine başlamanın optimal yaşı konusunda bir uzlaşma henüz mevcut olmamakla birlikte, çalışmalar daha erken yaşta başlanan BH tedavisinin daha etkili olduğuna işaret etmektedir (151, 157). Puberteden en az 4 yıl önce başlanmasının etkiyi arttırdığına dair çalışmalar da mevcuttur (158). Ortalama 4-6 yaşlarında BH tedavisine başlanmasının çocukluk döneminde uygun boy uzamasına ve feminizasyonun akranlarına uygun yaşlarda başlatılmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Büyüme geriliğinin başladığı fark edilir fark edilmez BH tedavisinin başlanması değerlendirilmeli, riskler ve faydalar aile ile görüşülmelidir. Tedavi kemik

yaşı 14'ü geçtiğinde veya yıllık büyüme hızı 2 cm/yıl'ın altına indiğinde kesilebilir (151).

TS olan bireylerde BH tedavisinin etkinliğini ön görmede önemli parametrelerden biri de tedavi başında ölçülen boy ve boy SDS değerleridir. Aynı zamanda ebeveynlerin uzun boylu olması, dolayısıyla hedef boyun daha uzun olması da nihai boyu etkilemektedir. Ebeveynleri uzun olan TS'lu olgular BH tedavisine daha iyi yanıt vermektedirler (159).

Tedavi başlangıcındaki vücut ağırlığı ile nihai boy SDS'si arasındaki ilişki tartışmalıdır. Quigley ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada tedavi başlangıcındaki vücut ağırlığı ne kadar düşükse tedavi sonucundaki boy artışının o kadar fazla olduğu bulunmuştur (157).

TS'lu BH kullanan olgularda da tedavi başlangıcında kemik yaşı ne kadar geri ise tedaviye yanıtın o kadar iyi olacağı gösterilmiştir (159).

TS'lu bireyler incelendiğinde normal doğum ağırlığı ile doğan olguların düşük doğum ağırlığı ile dünyaya gelen olgulara göre final boylarının daha uzun olduğu saptanmıştır (160). Benzer bulgular BH tedavisi alan TS'lu olgularda da gözlenmiş, uygun intrauterin büyümenin BH tedavisinin başarısını etkileyen önemli faktörlerden biri olduğu saptanmıştır (161).

IGF-1, büyüme hormonunun vücuttaki etkilerine aracılık eden bir hormondur (162). TS'lu olgularda 4-9 yaşları arasında serum total IGF-1 normal sınırlarda olmakla birlikte pubertal artış görülmemektedir. Dolayısıyla 11-16 yaşları arasında akranlarına göre bu olgularda daha düşük total IGF-1 düzeyleri kaydedilmektedir (163). BH tedavisi kullanan TS'lu bireylerde tedavinin ilk yılında IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde artış görülmesinin final boyu pozitif yönde etkileyen önemli etkenlerden olduğu gösterilmiştir(164).

Amerika Birleşik Devletleri'nde başlangıç dozu, Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 0,375 mg/kg/hafta olarak belirlenmiştir. Her gün uygulanması ve mümkünse gece saatlerinde uygulanması önerilmektedir. BH dozu olguların büyüme cevabına ve IGF-1 düzeylerine göre düzenlenebilir. Yıllık büyüme hızı ve kemik yaşı takibi de tedavinin takibinde önemli unsurlardandır (165).

TS'lu bireylerde BH tedavisinin uzun süreli klinik çalışmalarda genel olarak güvenli olduğu bulunmuştur.

Skolyoz gelişimi veya ilerlemesi, TS'lu kızlarda diğer büyüme bozuklukları olan çocuklara göre daha yaygındır (166). BH tedavisi kullanan TS'lu olgularda nadiren de olsa neoplazi gelişimi bildirilmektedir ancak çalışmalar BH tedavisinin neoplazi riskini arttırmadığını göstermiştir (167, 168).

Klinik çalışmalar büyüme hormonu (BH) tedavisi ile artmış morbidite ve mortalite olmadığını göstermekle beraber bazı çalışmalarda tip 2 diyabet sıklığında artış, lipid metabolizmasında düzensizlikler oluşturabileceğini öne sürmüştür (28, 169-172). Sonuç olarak BH tedavisi alan olguların uzun dönemde malignite gelişimi, kardiyovasküler durum, glukoz homeostazi açısından takip edilmesi önerilmektedir.

2.3.20.2 Pubertal İndüksiyon

TS'na genellikle hipergonadotropik hipogonadizm ve gonadal disgeneziye bağlı primer veya sekonder amenore eşlik etmektedir (66). TS'lu hastalarda pubertenin başlatılması, dişi tipte sekonder cinsiyet karakterlerinin geliştirilmesi, normal uterin büyümenin sağlanması ve uygun kemik mineral dansitesinin korunması için HRT kullanması gerekmektedir.

Yumurtalık fonksiyonunu tahmin etmeye, yaklaşmakta olan yumurtalık yetmezliğini tespit etmeye ve estradiol replasman ihtiyacını tahmin etmeye yardımcı olmak için yaklaşık 10 veya 11 yaşlarında serum folikül uyarıcı hormonu (FSH) ve AMH ölçülebilir. AMH, prepubertal foliküler gelişimin oldukça duyarlı bir belirteçidir ve çocukluk boyunca yumurtalık fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılabilir (15). Turner sendromlu bireylerin yüzde 22'sinde saptanabilir serum AMH düzeyi olduğu (45,X'te yüzde 10'a karşı 45,X/46,XX'de yüzde 77) ve saptanabilir AMH konsantrasyonlarına sahip olanların spontan ergenlik yaşama (olasılık oranı 19,3) (45,X/46,XX'de yüzde 77) ve menarş olma (olasılık oranı 47,6) olasılıkları daha yüksek olduğu bildirilmektedir (15, 173).

LH ve FSH, 11 yaşından itibaren yıllık olarak ölçülmelidir. Gonadotropinler yaşa göre normalse, spontan pubertenin gelişimi için gözleme devam edilmesi önerilmektedir. Gonadal yetmezlik meydana gelirse, yani hipergonadotropik hipogonadizm saptanır veya pubertal gelişim basamaklarında akranlarına göre gerilik saptanır ise HRT

kullanılması gereklidir. Düşük AMH ve inhibin B düzeyleri, TS'unda gonadal yetmezliği tahmin etmek için de kullanılabilir (174). Eğer gonadotropinler yükselmişse, AMH düşükse ve meme gelişimine dair bir kanıt yoksa HRT'si genellikle 11 ila 12 yaş civarında başlatılmalıdır. Düşük doz estradiol ile tedaviye 11 ila 12 yaş civarında başlamak, yetişkin boyundan ödün vermeden normal bir ergenlik gelişimine ve hızına olanak sağlar (175).

Düşük doz östrojen kullanmak, BH tedavisine başlanmış olsun ya da olmasın boy potansiyelini korumak için çok önemlidir. Östrojen replasman tedavisinin düşük dozlarda büyüme yanıtını etkilemediği bilinmektedir (147). Ancak 14 yaşından önce uygulanan 3 µg/gün'den yüksek östrojen dozlarının büyüme yanıtını azaltabileceği konusunda dikkatli olunmalıdır (176). 2 ila 3 yıllık bir süre boyunca, yetişkin dozuna ulaşılana kadar, normal puberteyi taklit etmek için yaklaşık olarak her 6 ayda bir doz artışları yapılabilir.

Östradiol alan kızlara, endometriyal hiperplazi, düzensiz kanama ve endometriyal kanser riskini en aza indirmek için siklik progestin tedavisi verilmelidir. Progestin tedavisi, maksimum yaklaşık iki yıllık estradiol monoterapisinden sonra (tipik olarak 13 veya 14 yaş civarında) veya vajinal ara kanama ilk kez meydana geldiğinde başlamalıdır (100, 149). Genellikle 10 ila 12 gün boyunca (örneğin, her takvim ayının 1 ila 12. günleri) günde 200 mg'lık bir dozda mikronize progesteron olarak verilir. Östrojen replasman tedavisi ile venöz tromboembolik atak gelişimi arasında düşük bir ilişki saptamıştır (177).

Östradiol tedavisi cinsel gelişimi etkili bir şekilde sürdürür ve uterus gelişimin iyileştirir. Ek olarak östrojen tedavisi, büyüme hormonu tedavisiyle birleştirildiğinde büyüme ve boy uzamasına katkıda bulunur (178-180) ve kemik mineralizasyonunu iyileştirir (181).

Turner sendromlu yedi ila dokuz yaşındaki kızlarda yapılan bir çalışmada, düşük dozda östradiol (25 ng/kg/gün), plaseboyla karşılaştırıldığında sözlü ve sözsüz hafızayı iyileştirmiştir (182). Biraz daha büyük kızlarda yapılan benzer bir rapor, östrojen replasmanının sözel olmayan işlem hızını ve motor fonksiyonunu iyileştirdiğini ileri sürdü (183).

2.3.20.3 Prognoz

Turner sendromu hastalarının takibi, sağlık bakımı açısından önemli bir süreçtir. Yetersiz takip yaygın olarak görölmekte ve bu durum, eşlik edebilecek komplikasyonların yetersiz izlenmesine, HRT veya BH tedavisinin hiç başlanmamasına ya da geç başlanmasına yol açmaktadır (184, 185).

İletişim ve danışmanlık, hastanın olgunluk düzeyine uygun olarak düzenlenmeli ve multidisipliner bir ekip tarafından yürütölmelidir.

Turner sendromlu hastalarının ölüm oranları genel nüfusa kıyasla yaklaşık üç kat artmıştır ve en yüksek ölüm oranı yaşlı erişkinlerdedir (186). Doğumsal olmayan kardiyovasküler hastalıklar ölümlerin yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır. Turner sendromlu çocuklarda ve yetişkinlerde önleyici tedbirlerin alınması ve komplikasyonların önlenmesi için dikkatli izlem çok önemlidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı arşiv kayıtları incelenerek, periferik kan örneklerinden yapılan kromozom analizleri sonucunda X kromozomunda yapısal ve sayısal anomali saptanan 70 olgu tespit edildi ve arşiv dosyaları detaylı bir şekilde incelendi. Ocak 2003- Mayıs 2024 tarihleri arasında, 0-18 yaş aralığında olan olguların dosya bilgileri olgu rapor formlarına kaydedildi. Olgulardan 1 tanesi tedavi sürecinde takipten çıkması, 4 olgunun verilerinin eksik olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Toplam 65 olgu çalışmaya dahil edildi.

Olguların arşiv dosyalarından edinilen yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, başvuru sebebi, başvuru tarihi, doğum kiloları, nihai boyları, annelerin gebelik yaşları, dismorfolojik bulguları, karyotip sonuçları, kardiyovasküler sistem bulguları, üriner sistem bulguları, varsa otoimmün hastalığa dair bulguları, kas-iskelet sistemi anomalileri, işitme sorunları, oküler patolojiler, endokrin-metabolik patolojiler, aldıkları tedaviler ve tedavilerin başlama zamanı verileri hasta dosyalarına kaydedildi.

Hastaların Çocuk Genetik Hastalıkları polikliniğine ilk başvuru sebepleri ve diğer hastanelerden tarafımıza yönlendirilme sebepleri incelendi.

Kemik yaşı 16'ya ulaşan olguların boyları nihai boy olarak kabul edildi. Olguların ilk başvuru anındaki ve son muayenedeki boyları kaydedildi. Olguların başvuru boyu ve son boy SDS değerleri Olcay Neyzi Türk Çocukları büyüme eğrilerine göre hesaplandı. SDS değeri -3'ün altında olan olgular ağır boy kısalığı, -3 ile -2 arasında olan olgular kısa boy, -2'nin üzerinde olan olgular ise normal boy olarak değerlendirildi.

Olguların ilk başvuru anındaki tanı yaşı ve boy SDS değerleri 7 ayrı yaş aralığında (prenatal, 0-3 yaş, 3-6 yaş, 6-9 yaş, 9-12 yaş, 12-15 yaş, 15-18 yaş) değerlendirildi.

Büyüme hormonu tedavisi alan ve almayan olguların nihai boyları karşılaştırıldı.

Hastaların karyotip analizleri Monozomi X, İzokromozom Xq, Mozaik Turner Sendromu (45,X/46,XX/47,XXX--45,X/isoXq--45,X/46,XX--45,X/ringX), Triple X Sendromu ve diğer [İzokromozom Xp, 46,X,del(Xp), 46,XX,dup(X)] olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Karyotip analizlerine göre başvuru sebepleri ve en sık görülen

anomaliler incelendi. Bu karyotip grupları ile olguların klinik farklılıkları arasında ilişki olup olmadığı incelendi.

45,X0/46,XX, 45,X/46,X,i(Xq), 45,X/46,X,r(X), 45,X0/46,XXX, 45,X/46,X,i(Xq)/46,X,r(X) olmak üzere mozaik grupta yer alan hastalar 5 alt grupta incelendi.

Turner sendromu ile ilgili literatürde sıklıkla bildirilen dismorfik bulgular oldukça çeşitlidir. Çalışmamızda tüm hastalar fizik muayene ile değerlendirilmiş, dismorfik bulguların varlığı veya yokluğu kaydedilmiştir. Turner sendromlu hastalarda sık görülen dismorfik bulgular; yele boyun, kısa boyun, epikantus, düşük ense saç çizgisi, ayrıık meme uçları, cubitus valgus, kısa dördüncü metakarpal, yüksek damak, mikrognati, pigmente nevuslar, strabismus, ptosis, skolyoz, pektus ekskavatum ve lenfödem yer almaktadır. Muayeneler uzman doktorlar tarafından yapılmış olup, her bulgu standardize edilmiş formlarla kaydedilmiştir.

Hastalar ekokardiyografi sonuçlarına göre değerlendirilerek, kardiyak patolojiler; AK (Aort Koarktasyonu), AS (Aort Stenozu), BAV (Biküspit Aortik Valv), MVP (Mitral Valv Prolapsusu), MY (Mitral Yetmezlik), TY (Triküspit Yetmezlik), ASD (Atrial Septal Defekt) ve PDA (Patent Duktus Arteriozus) olarak kabul edildi.

Hastalar AST, ALT ve abdomen ultrasonografi sonuçlarına göre değerlendirilerek, gastrointestinal sistem patolojileri; KCFT (Karaciğer fonksiyon testleri) yüksekliği, hepatosteatoz, hepatomegali, splenomegali, siroz olarak kabul edildi.

Hastalar tam idrar tahlili, idrar kültürü, üriner ultrasonografi sonuçları ile değerlendirilerek, üriner sistem patolojileri; at nalı böbrek, böbrek agenezisi, hidronefroz, çift toplayıcılı üriner sistem, idrar inkontinansı, nefrolitiazis, böbrek kisti ve tekrarlayan İYE olarak kabul edildi.

Hastalar çölyak antikorları, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikor ile değerlendirilerek, otoimmün hastalıklar; tiroidit, tip 1 DM, vitiligo, alopesi, çölyak hastalığı, juvenil romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis olarak kabul edildi.

Hastalar açlık kan şekerleri, HbA1c düzeyleri, trigliserid, total kolesterol düzeyleri ve DEXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry) sonuçları ile değerlendirilerek, endokrin-metabolik hastalıklar; hiperlipidemi, obezite, bozulmuş açlık glikozu, tip 2 DM, osteopeni ve osteoporoz olarak kabul edildi.

Olguların takipli oldukları diğer bölümlerin (Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Göz Hastalıkları gibi) muayene notları, görme ve işitme değerlendirmeleri ile ilgili raporlar dosyalarına kaydedildi.

Olgu rapor formuna kaydedilen bilgiler SPSS (Statistical Package for the social sciences, Chicago U.S.A, Windows 25.0) veri sistemine aktarılarak analiz edildi. Veriler düzenlenirken tamamlayıcı istatistiksel metodlar (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanıldı. Niceliksel veriler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile analiz edildi. İki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını anlamak için bağımsız örneklem t testi, ikiden fazla grup ortalamasını karşılaştırmak için ANOVA testi kullanıldı. 'p' değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Olguların poliklinik takipleri ve hasta dosya taramaları ile ilgili olarak kendilerine ve ailelerine bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden olgular gönüllü onam formunu imzalayarak hasta grubuna dahil oldu. Çalışmaya başlamadan önce Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19-5T/51 karar numarası ile onay alındı.

4. BULGULAR

Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı polikliniğine başvuran sitogenetik analizlerinde X kromozomunda sayısal ve yapısal anomali saptanan olguların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Çalışmada 0-18 yaş arasında Çocuk Genetik polikliniğine başvuran ve X kromozomunda anomali saptanan tarafımızca takipli 65 olgu değerlendirildi.

Olgular genotip analizlerine göre Monozomi X, İzokromozom Xq, Mozaik Turner Sendromu (45,X/46,XX/47,XXX--45,X/isoXq--45,X/46,XX--45,X/ringX), Triple X Sendromu ve diğer (İzokromozom Xp, 46,X,del(Xp), 46,XX, dup(X)) olmak üzere 5 gruba ayrıldı (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların Karyotip Analizleri

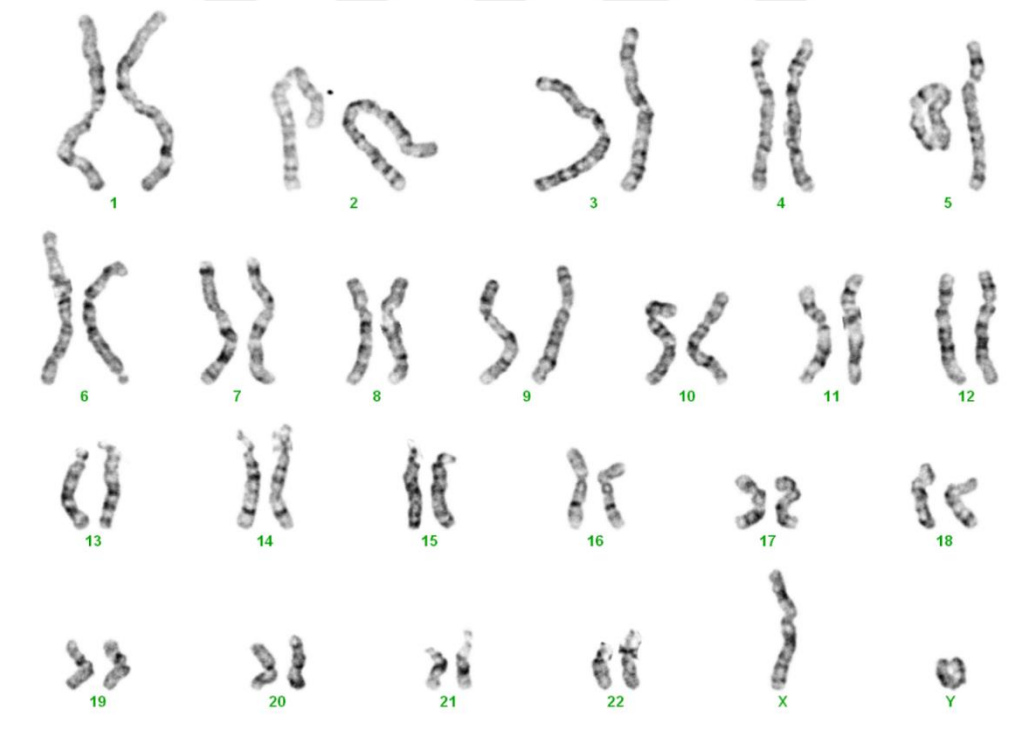
KARYOTİP	KARYOTİP	N		YÜZDE
Monozomi X	45,X0	22		%33,8
İzokromozom Xq	46,X,i(Xq)	4		%6,1
Triple X	47,XXX	1		%1,5
Mozaik Form	45,X0/46, XX	6 (%9,2)	33	%50,7
	45,X/46,XX/47,XXX	3 (%4,6)		
	45,X/46,X,i(Xq)	17 (%26,1)		
	45,X/46,X,r(X)	6 (%9,2)		
	45,X/46,X,i(Xq)/46,X,r(X)	1 (%1,5)		
Diğer	46,X,i(Xp)	2 (%3)	5	%7,6
	46,X,del(Xp)	2 (%3)		
	46,XX, dup(Xq)	1 (%1,5)		

Mozaisizm saptanan 33 olgudan altı tanesinde 45,X/46,XX, 17 tanesinde 45,X/46,X,i(Xq), üç tanesinde 45,X/ 46,XX/47,XXX, altı olguda 45,X/46,X,r(X) ve bir olguda 45,X/46,X,i(Xq)/46,X,r(X) mozaizmi saptanmıştır (Tablo 2).

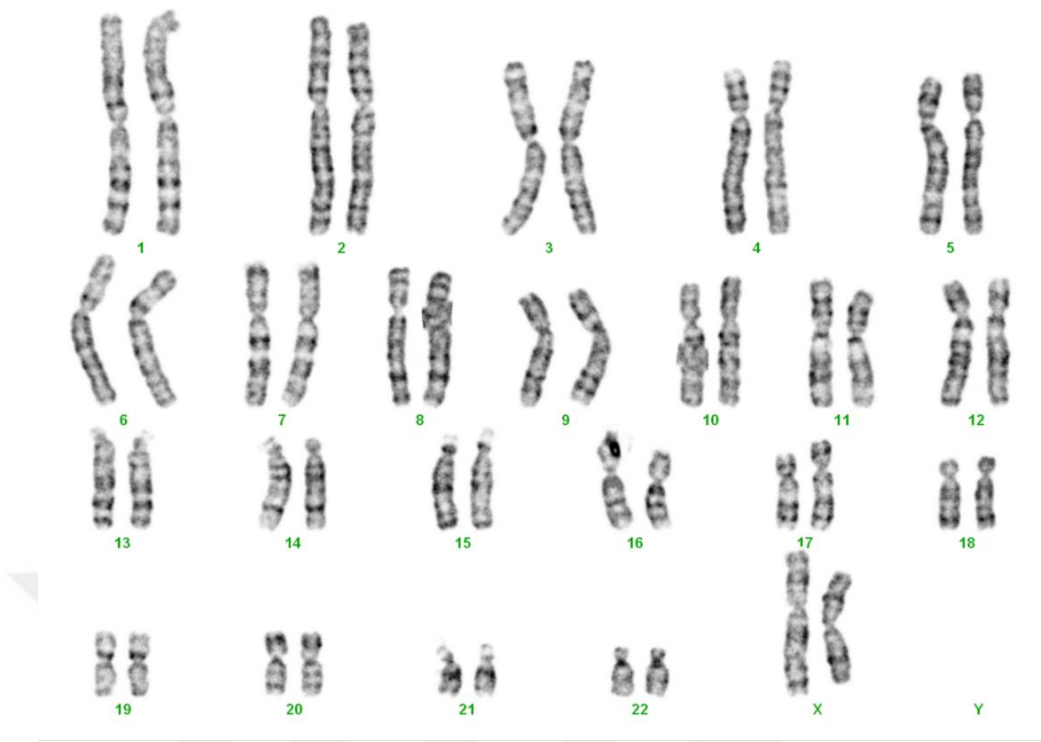
Diğer grubunda saptanan beş olgudan iki olguda 46,X,i(Xp), iki olguda 46,X,del(Xp) ve bir olguda 46,XX, dup(Xq) genotipi saptanmıştır (Tablo 2).



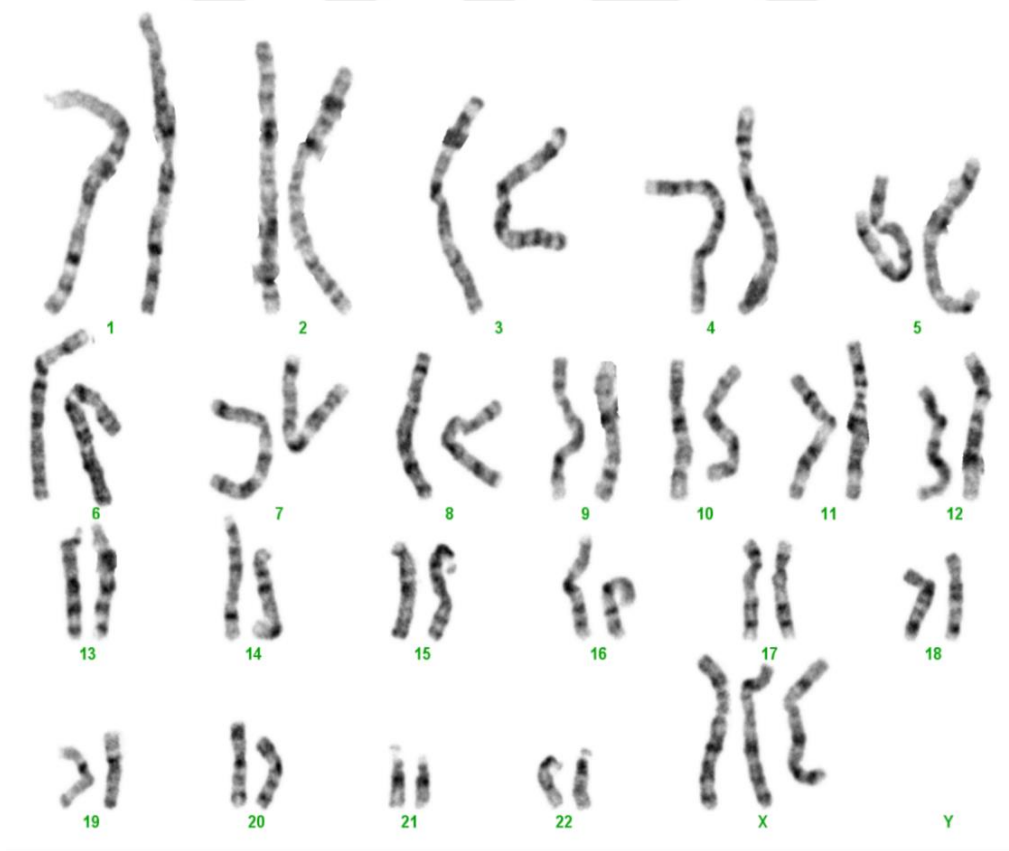
Şekil 3. Karyotip Analizi ile Elde Edilen Monozomi X (45,X0) Görüntüsü



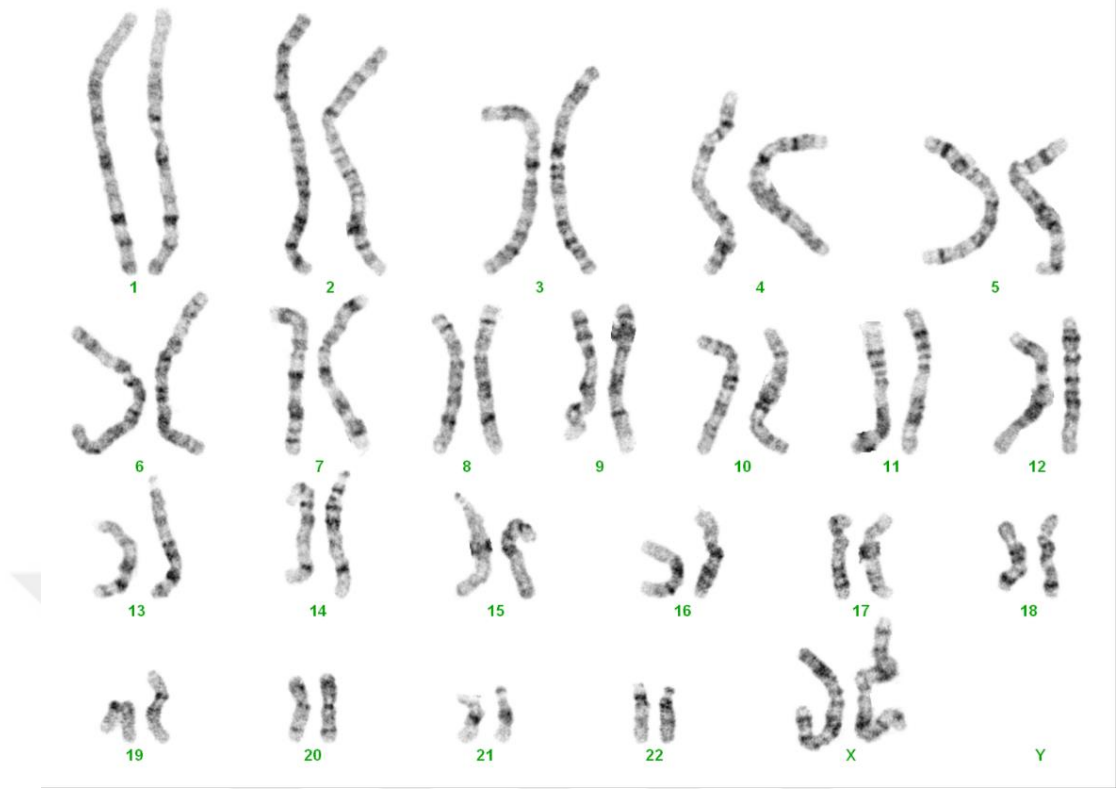
Şekil 4. Karyotip Analizi ile Elde Edilen 46,X,r(X) Görüntüsü



Şekil 5. Karyotip Analizi ile Elde Edilen 46,X,isoXp Görüntüsü



Şekil 6. Karyotip Analizi ile Elde Edilen 47,XXX Görüntüsü



Şekil 7. Karyotip Analizi ile Elde Edilen 46,X,iso(Xq) Görüntüsü



Şekil 8. Turner Sendromlu Hastalarda 46,X,del(Xp) Karyotipi



Şekil 9. Turner Sendromlu Hastalarda 46,XX, dup(Xq) Karyotipi

Bu çalışmada, mozaik grupta olan 33 olguya ait metafaz karyotip analiz sonuçları incelenmiştir. Olguların metafaz sayım sonuçlarına göre 45,X, 46,XX, 46,X,i(Xq), 46,X,r(X) ve 47,XXX hücrelerinin dağılım oranları hesaplanmıştır. Çalışmamızda, Turner sendromlu hastalar arasında yapılan karyotip analizinde minimal mozaik yapıya sahip 1 olgu, düşük mozaik yapıya sahip 9 olgu, orta düzey mozaik yapıya sahip 17 olgu ve yüksek düzey mozaik yapıya sahip 6 olgu tespit edilmiştir. Karyotip analiz sonuçları, Turner sendromuna sahip bireylerde hücresel mozaikliğin geniş bir varyasyon aralığına sahip olduğunu göstermiştir. Tablo 3'de, her bir olgunun karyotip dağılımları yüzdelik olarak sunulmuştur.

Tablo 3. Mozaik Grupta Metafaz Yüzdeleri

	45,X	46,XX	46,X,i(Xq)	46,X,r(X)	47,XXX
1.Olgu	%6,3		%93,7		
2.Olgu	%6,7		%93,3		
3.Olgu	%16,7		%83,3		
4.Olgu	%86,7		%13,3		
5.Olgu	%53,4	%46,6			
6.Olgu	%53,4	%46,6			
7.Olgu	%63,4		%36,6		
8.Olgu	%62	%4			%34
9.Olgu	%25			%75	
10.Olgu	%56,7		%43,3		
11.Olgu	%36,7		%63,3		
12.Olgu	%50		%50		
13.Olgu	%94,6		%5,4		
14.Olgu	%4,8	%95,2			
15.Olgu	%43,4		%56,6		
16.Olgu	%15,6		%31,2	%53,1	
17.Olgu	%65		%35		
18.Olgu	%23,4		%76,6		
19.Olgu	%86,7			%13,3	
20.Olgu	%92,9				%7,1
21.Olgu	%43,4		%56,6		
22.Olgu	%33,4		%66,6		
23.Olgu	%55		%45		
24.Olgu	%60		%40		
25.Olgu	%70	%13,3			%16,6
26.Olgu	%36,7	%63,3			
27.Olgu	%81,9			%18,1	
28.Olgu	%96,7			%3,3	
29.Olgu	%50		%50		
30.Olgu	%30	%70			
31.Olgu	%55	%45			
32.Olgu	%55			%45	
33.Olgu	%10		%90		

14. olgu düşük mozaizizm olup, hastada 45,X/46,XX karyotipi saptanmıştır. Olgunun tanı yaşı 6 yaş 5 ay olarak kaydedilmiştir. Tanı boy 116 cm, boy SDS -0,34, nihai boy 157 cm, nihai boy SDS ise -1,03 olarak hesaplanmıştır. Hastada dismorfik bulgu olarak 4. metatars-matakarp'da kısalık ve pigmente nevüs mevcuttu. Hasta BH ve HRT almadı. Spontan puberte görüldü ve takibinde düzenli menstürasyon olduğu izlendi. Bu olgumuzun diğer gruplardan farklı olarak imperfore hymen nedeni ile opere olduğu görüldü (Tablo 3).

Tablo 4. Kromozom Analizine Göre Anne Yaşı Ortalamaları

KARYOTİP	KARYOTİP	ANNE YAŞI MEAN
Monozomi X	45,X0	27,09(n=22)
İzokromozom Xq	46,X,i(Xq)	32(n=4)
Triple X	47,XXX	22(n=1)
Mozaik Form	45,X0/46, XX	25,6(n=6)
	45,X/46,XX/47,XXX	28,3(n=3)
	45,X/46,X,i(Xq)	27,6(n=17)
	45,X/46,X,r(X)	26,6(n=6)
	45,X/46,X,i(Xq)/46,X,r(X)	29(n=1)
Diğer	46,X,i(Xp)	23,5(n=2)
	46,X,del(Xp)	18(n=2)
	46,XX, dup(Xq)	22(n=1)

Olguların toplamının anne yaşı ortalaması 26,9 olarak saptandı. Olguların karyotip gruplarına göre anne yaşı ortalamaları tabloda belirtilmiştir (Tablo 4).

Tablo 5. Karyotip Analizine Göre Başvuru Şikayeti

	Boy Kısaldığı	Primer Amenore	Dismorfizm	Lenfödem	Prenatal Tanı	Toplam
Monozomi X	10	5	4	2	1	22
İso Xq	4	0	0	0	0	4
Mozaik Turner	27	3	2	0	1	33
Triple X	1	0	0	0	0	1
Diğer	3	2	0	0	0	5
Toplam	45 (%69,2)	10 (%15,38)	6 (%9,23)	2 (%3,0)	2 (%3,08)	65

Başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde, hastaların en sık %69,2 oranında boy kısaldığı, %15,38 oranında primer amenore, %9,23 oranında dismorfik bulgular, %3,08 oranında prenatal bulgular ve %3 oranında lenfödem nedeniyle başvurduğu; bu sebeplerle yapılan genetik analizlerde tanı aldıkları gözlemlenmiştir (Tablo 5).

Boy kısaldığı ile başvuran olgular en fazla mozaik form (27/33) ve Monozomi X (10/22) grubundaki olgulardan oluşmakta idi (Tablo 5).

Primer amenore ile başvuran vakaların büyük bir kısmı Monozomi X (5/22) karyotipinde, geri kalan kısmı ise Mozaik Form (3/33) ve Diğer (2/5) grubunda gözlenmiştir (Tablo 5).

Triple X karyotipine sahip sadece bir olgu mevcuttu. Bu hasta polikliniğimize 4 aylıkken boy kısaldığı şikayetiyle başvurmuştu. Ancak yapılan ayrıntılı incelemeler sonucunda, boy SDS değerinin 1,08 olarak hesaplandığı ve aslında boy kısaldığı olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 5).

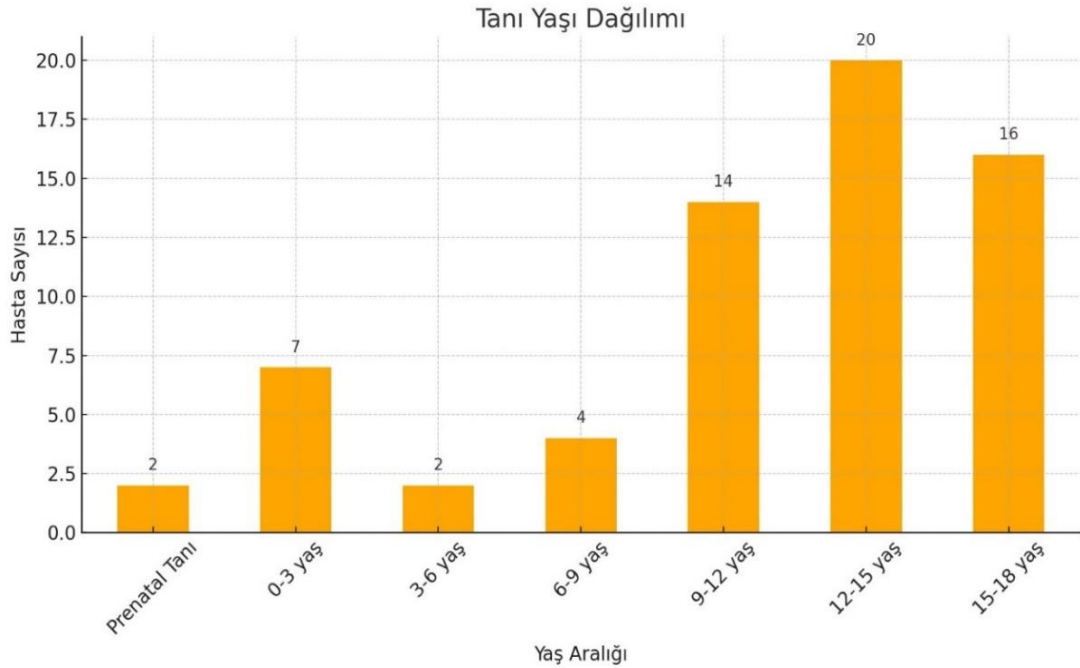
İso Xq karyotipine sahip 4 olgu mevcuttu, bu 4 olgunun hepsinde başvuru şikayetinin boy kısaldığı olduğu görülmüştür. Bu karyotip, X kromozomunun uzun kolunun iki kopyası olduğu anlamına gelir. Bu durum bazı hormonal veya üreme fonksiyonlarının korunmasına neden olmuş olabilir. Bu nedenle primer amenore yerine boy kısaldığı gibi belirtiler daha yaygın olabilir. Boy kısaldığı gibi fiziksel belirtiler daha belirgin olabilir ve bu nedenle hastalar bu şikayetle başvurur. Primer amenore, daha az fark edilen bir sorun olabilir (Tablo 5).

Dismorfik özellikler toplam 6 hastada (%9,23) bildirilmiştir. Bu bulgu Monozomi X (4/22) ve Mozaik Turner (2/33) karyotiplerinde mevcuttur. Diğer karyotip gruplarında dismorfik bulgular tanı anında saptanmamıştır (Tablo 5).

Çalışmadaki 2 hastada (%3,0) lenfödem tespit edilmiştir. Lenfödem ile başvuran iki olgunun, Monozomi X karyotipine sahip olduğu saptanmıştır. Lenfödem ile tanı alan iki olgunun her ikisi de neonatal dönemde tanı almıştır. Bu bulgu, lenfödem'in erken dönemde, özellikle doğum sonrası ilk aylarda fark edilip tanı konulmasında önemli olduğunu göstermektedir. Lenfödem, Monozomi X karyotipine sahip hastalarda, Turner sendromunun erken tanısında önemli bir rol oynayabilir.

Prenatal dönemde İTT'de risk yüksekliği nedeni ile amniosentez yapılan ve prenatal dönemde tanı alan 2 olgu (%3,08) postnatal dönemde periferik kandan kromozom analizi ile değerlendirilmiş ve 1 olguda Monozomi X, diğerinde (45,X/46,XX) Mozaik formda olduğu saptanmıştır.

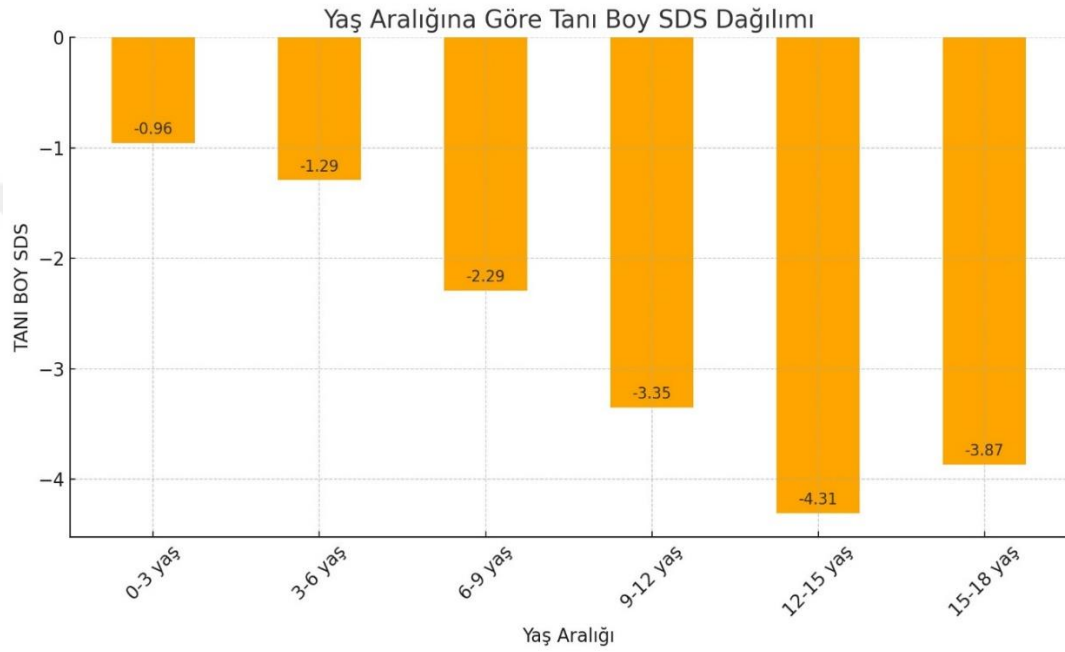
Şekil 10. Olguların yaş aralıklarına göre tanı yaşları



Başvuru sırasında ortalanca tanı yaşı 12,08 yıl, ortalama tanı yaşı $11,02 \pm 5,08$ olarak saptandı. Tanı alan en ileri yaş 17 yaş 5 ay, en erken yaş prenatal tanı alan (2 adet) olgular olarak gözlendi.

Çalışmamıza, tanı anında 18 yaşın altında olan olgular dahil edilmiştir. Takip sürelerinin ortalaması yaklaşık 8 yıl 10 ay olarak hesaplanmıştır. Olguların takip süreleri, bölümümüzde en kısa 2 ay, en uzun 18 yıl 7 ay olarak devam etmiştir. Poliklinik takiplerimizde nihai boya ulaşan 43 olguyu içeren grupta ise ortalama tanı yaşı 13,63 yıl olarak belirlenmiştir (Şekil 10).

Şekil 11. Olguların yaş aralığına göre tanı anındaki boy SDS dağılımı



Olguların tanı alma yaşı geciktikçe tanı anında ölçülen boy SDS değerlerinin giderek azaldığı görüldü (Tablo 6). 15-18 yaş aralığındaki ortalama SDS değerinin 12-15 yaş aralığına göre arttığı saptandı. 15-18 yaş aralığında tanı alan 15 olgu saptandı. Bu olguların 8'inin primer amenore ve 7'sinin boy kısalığı şikayeti ile tanı aldığı görüldü. Bu grupta 6 olgu Monosomi X, 7 olgu Mozaik Turner, 2 olgu İsookromozom Xp karyotipine sahipti. Tanı yaşı arttıkça boy SDS değeri azalıyor; bu durum, hastaların tanı aldığı yaş büyüdükçe yaşlıtlarına göre boylarının daha kısa olabileceğini ifade eder. Tanı yaşı ve boy SDS arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda olgularda büyüme geriliğinin genellikle 6-9 yaş aralığında belirginleştiği ve boy SDS'sinin -2'nin altına düştüğü saptandı (Şekil 11).

Tablo 6. Hastaların SDS Düzeylerinin Dağılımı

SDS[X±SS]	N	%
Boy SDS (Neyzi) [-3,44 ±1,74]		
Ağır Boy Kısılığı (<-3SDs)	44	%67,69
Kısa	7	%10,77
Normal (<-2 SDs)	14	%21,54
VKİ SDS[0,47 ±1,37]		
Fazla kilolu (25,0 – 29,9)	11	%16,92
Obez (30,0 ve üzeri)	4	%6,15
Ağırlık SDS[-1,60 ±1,70]		
Ağırlık Persentil[20,77 ±29,10]		
<3 persentil	28	%43,00
3-10 arası persentil	7	%10,76
10-25 arası persentil	12	%18,46
25-75 arası persentil	11	%16,92
75-90 arası persentil	4	%6,15
90-97 arası persentil	1	%1,53
>97 persentil	2	%3,07

Çalışmada, tanı anındaki boyu -2 SDS'nin üzerinde olan toplam 14 hasta saptandı. Bu hastaların karyotip dağılımları incelendi ve tanı yaşlarının ortalaması 11.29±5.46 yıl olarak saptanmıştır. Bu olguların karyotip dağılımları şu şekildedir:

- Monozomi X: 7 hasta (%50)
- Mozaik Turner Sendromu: 3 hasta (%21,4)
- İzokromozom Xp: 2 hasta (%14,2)
- İzokromozom Xq: 1 hasta (%7,1)
- Triple X Sendromu: 1 hasta (%7,1)

Tanı anında boy SDS si -2 SDS üzerinde olan olguların %50'sini monozomi X karyotipi oluşturmaktadır. Bu grupta Monozomi X karyotipine sahip hastaların tanı yaşı ortalaması 8,38±5,94 yıl olarak hesaplanmıştır.

Hastaların ağırlıklarının SDS değerlerinin ortalaması -1,60 ±1,70 olarak tespit edilmiştir. Hastaların vücut kitle indeksi SDS değerlerinin ortalaması 0,47 ±1,37 olarak tespit edilmiştir. Hastaların %6,15'inde (n=4) obezite saptanmıştır (Tablo 6). Obez grupta 2 hasta 45,X0, 1 hasta 45,X0/46,XX ve 1 hasta 45,X/46,X,r(X) karyotipine sahip olarak saptanmıştır. Fazla kilolu grupta ise 2 hasta 45,X, 2 hasta 45,X/46,XX, 4 hasta 45,X/46,X,i(Xq), 1 hasta 45,X/46,X,r(X), 1 hasta İzokromozom Xq ve 1 hasta İzokromozom Xp karyotipine sahip olarak tespit edilmiştir.

Tanı anında ağırlık persentil değeri 10 ve altında (gelişme geriliği) olan 35 (%53,76) olgu saptandı. 20 olgu Mozaik turner, 13 olgu Monozomi X, bir olgu 46,XX, dup(X), bir olgu da İzokromozom Xq grubunda yer aldığı saptandı. Mozaik grubunda ise 10 olgu 45,X/46,X,i(Xq), dört olgu 45,X/46,X,r(X), üç olgu 45,X/46,XX, iki olgu 45,X/46,XX/47,XXX, bir tane 45,X/46,X,i(Xq)/46,X,r(X) karyotipinde olduğu görüldü (Tablo 6).

Tablo 7. Karyotipe Göre Ağır Boy Kısısalığı Olan Olguların Dağılımı

KARYOTİP	KROMOZOM ANALİZİ	N (44)		%
Monosomi X	45,X	13/22	(%59)	(%29,5)
Mozaik	45,X/46,XX	6/6	(%100)	(%13,6)
	45,X/46,X,i(Xq)	13/17	(%74,5)	(%29,5)
	45,X/46,X,r(X)	5/6	(%83,3)	(%11,3)
	45,X/ 46,XX/47,XXX	1/3	(%33,3)	(%2,2)
	45,X/46,X,i(Xq)/46,X,r(X)	1/1	(%100)	(%2,2)
İzokromozom Xq	46,X,i(Xq)	3/4	(%75)	(%6,8)
Diğer	46,XX, dup(X)	1/1	(%100)	(%2,2)
	46,X,del(Xp)	1/2	(%50)	(%2,2)

Neyzi verisine göre hastaların %67,6'sında (n=44) ağır boy kısalığı ve %10,7'sinde (n=7) boy kısalığı saptanmıştır. Ağır boy kısalığı saptanan 44 olgunun 26 (%59) tanesinin mozaik grubunda, 13 (%29,5) tanesinin monozomi X grubunda yer aldığı görüldü. Mozaik grupta ise en sık 13 olgu ile 45,X/46,X,i(Xq) karyotipine sahip olgular idi (Tablo 7).

Ağır boy kısalığı ile tanı alan 44 olgunun kromozom analizlerine göre dağılımları

- **45,X:** Bu karyotipe sahip toplam 22 hastadan 13'ü (%59,1) ağır boy kısalığı ile tanı almıştır.
- **45,X/46,XX:** Bu karyotipe sahip toplam 6 hastanın tamamı (%100) ağır boy kısalığı ile tanı almıştır. Bu grubun tanı yaşı ortalaması 10,88 yıl olarak saptanmıştır.
- **45,X/46,X,i(Xq):** Bu karyotipe sahip toplam 17 hastadan 13'ü (%76,5) ağır boy kısalığı ile tanı almıştır.

- **45,X/46,X,r(X)**: Bu karyotipe sahip toplam 6 hastadan 5'i (%83,3) ağır boy kısalığı ile tanı almıştır.
- **45,X/46,XX/47,XXX**: Bu karyotipe sahip toplam 3 hastadan 1'i (%33,3) ağır boy kısalığı ile tanı almıştır.
- **46,X,i(Xq)**: Bu karyotipe sahip toplam 4 hastadan 3'ü (%75) ağır boy kısalığı ile tanı almıştır.

İsoXp ve triple X sendromlu bireylerde boy kısalığı saptanmadı. SHOX geninin X kromozomunun p kolunda yer alması nedeni ile isoXp'li olgularda ve triple X olgusunda SHOX geninin dozaj fazlalılığı nedeni ile boy kısalığı gözlenmemiştir.

Olgular; kardiyak patolojiler, gastrointestinal sistem bozuklukları, genitoüriner sistem bozuklukları, fenotipik anomaliler, kas-iskelet patolojileri, kulak burun boğaz patolojileri, oküler patolojiler, otoimmün ve metabolik hastalıklar ve anomaliler açısından incelendi.

Tablo 8. Karyotip Analizine Göre Fenotipik Özellikler

Fenotipik Özellikler	Monozomi X N=22	Mozaik Turner N=33	Triple X N=1	Diğer N=5	İsoX q N=4	Toplam N=65
Normal	1	1	0	0	1	3 (%4,4)
Hipotelorizm	2	5	0	0	0	7 (%10,2)
Hipertelorizm	2	0	0	1	0	3 (%4,4)
Kısa Boyun	17	24	0	5	2	48 (%70,5)
Yele Boyun	9	12	0	1	1	23 (%33,8)
Mikrognati	2	2	1	0	0	5 (%7,3)
Retrognati	1	2	0	0	0	3 (%4,4)
Yüksek Damak	7	8	0	2	0	17 (%25,0)
Ayrık Meme Başı	13	15	0	3	1	32 (%47,0)
Düşük Ense Saç Çizgisi	17	22	0	3	1	43 (%63,2)
4. metakarp Kısalığı	13	26	0	4	0	43 (%63,2)
Yelken Göğüs	4	0	0	1	1	6 (%8,8)
Lenfödem	7	0	0	0	0	7 (%10,2)
Cubitus Valgus	13	17	0	3	2	35 (%51,4)
Pes Planus	2	0	0	0	1	3 (%4,4)
Genu Valgum	0	1	0	0	0	1 (%1,4)
Pitozis	2	0	0	0	0	2 (%2,9)
Tırnak Hipoplazisi	1	1	0	0	0	2 (%2,9)
Alopesi	0	0	0	0	0	0 (%0)
Madelung Deformitesi	3	0	0	0	0	3 (%4,4)
Gelişimsel Kalça Displazisi	1	0	0	0	1	2 (%2,9)

Fenotipik özellikler incelendiğinde en sık gözlenen anomaliler 48 hastada (%70,5) kısa boyun deformitesi, 43 hastada (%63,2) düşük ense saç çizgisi ve 4. metakarp kısalığı, 35 olguda (%51,4) cubitus valgus deformitesi, 32 olguda (%47,0) ayrıık meme başları deformitesi, 23 olguda (%33,8) yele boyun, 17 olguda yüksek damak (%25,0) olarak gözlemlendi. Deformitelerin karyotiplere göre görülme sıklıkları Tablo 8’de listelenmiştir.

Tablo 9. Karyotip Analizlere Göre Eşlik Eden Komorbid Durumlar

Komorbid Durum	Monozomi X	Mozaik Turner	Triple X	Diğer	İsoXq	Toplam
Kardiyak Patolojiler (%27,6)						
AoK, AS	***	*				4(%6,1)
BAV		***				3(%4,6)
MVP	***	*				4(%6,1)
MY		*				1(%1,5)
TY	**	**		*		5(%7,6)
ASD	****					4(%6,1)
PDA	*					1(%1,5)
Gastrointestinal Sistem Patolojileri (%33,8)						
Hepatomegali	**	***			*	6(%9,2)
Splenomegali	*					1(%1,5)
Hepatosteatoz	*	***				4(%6,1)
Siroz						0(%0)
KCFT yüksekliği	****	*****		*	*	11(%16,9)
Üriner Sistem Patolojiler (%13,8)						
Böbrek Agenezisi		**				2(%3,0)
At nalı böbrek	**	**				4(%6,1)
Hidronefroz	**	*				3(%4,6)

Not: Tabloda her bir yıldız bir hastayı temsil etmektedir.

(AS: aort stenozu, AoK: aort koarktasyonu, BAV: Biküspit aortik valv, ASD: atriyal septal defekt, MY: mitral yetmezlik, TY: Triküspit yetmezlik, MVP: mitral valv prolapsusu, PDA: Patent ductus arteriozus, KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri)

Toplamda 18 hastada (%27,6) kardiyak patoloji saptanmıştır. Bir olguda MVP ve ASD, bir olguda AoK ve TY, bir olguda BAV ve PDA, bir olguda da AoK ve ASD birlikte görülmektedir. Monozomi X karyotipine sahip 11 hasta (%16,92), Mozaik Turner Sendromu karyotipine sahip 6 hasta (%9,23), ve İzokromozom Xp karyotipine sahip 1 hasta (%1,54) kardiyak patolojiye sahiptir. 45,X0 karyotipi olan hastalar, kardiyak patolojisi olanların %61’ini oluşturmaktadır. Mozaik grupta patoloji saptanan

6 olgunun 4'ünde 45,X/46,X,i(Xq), 1'inde 45,X/46,X,r(X), 1'inde 45,X/46,XX karyotipi saptandı (Tablo 9).

Kardiyovasküler sistem incelendiğinde en sık gözlenen patolojiler %38,8 hastada aort kapak patolojileriydi. %27,7 mitral ve triküspit kapak patolojileri, %22,2 ASD gözlendi (Tablo 9).

Gastrointestinal sistemi etkileyen en sık patoloji olguların %16,9'unda gözlenen izole karaciğer fonksiyon testlerinde yüksekliği, %10,7'sinde organomegali, %6,1'inde hepatosteatoz saptandı (Tablo 9). Gastrointestinal sistem patolojileri en sık mozaik (11 olguda) ve monosomi X (8 olguda) grubunda görülmektedir. Mozaik grup içerisinde ise 5 olguda 45,X/46,X,i(Xq), 3 olguda 45,X/46,X,r(X), 2 olguda 45,X/46,XX, 1 olguda 45,X/46,XX/47,XXX karyotipi saptandı. Hepatosteatoz saptanan hastalardan ikisinin fazla kilolu, diğer ikisinin de obez kategorisinde yer aldığı saptanmıştır.

Genitoüriner sistem anomalilerine baktığımızda en sık gözlenen renal patoloji %6,1 atnalı böbrek anomalisiydi. %4,6 hidronefroz, %3 böbrek agenezisi anomalileri saptandı (Tablo 7). Mozaik grup içerisinde iki olguda 45,X/46,X,i(Xq), bir olguda 45,X/46,X,r(X), bir olguda 45,X/46,XX/47,XXX, bir olguda 45,X/46,X,i(Xq)/46,X,r(X) karyotipi saptandı. Diğer üriner sistem anomalileri olan çift toplayıcı üriner sistem, idrar inkontinansı, nefrolitiazis, böbrek kisti, tekrarlayan İYE anomalileri bizim çalışmamızda saptanmamıştır (Tablo 9).

Eşlik eden otoimmün hastalıklar açısından değerlendirildiğinde en sık eşlik eden otoimmünite 65 hastadan 13'inde (%20) gözlenen hipotiroidi olarak saptandı. Hipotiroidi saptanan hastaların 3 tanesi monozomi X, bir olgu izokromozom Xq, bir olgu İzokromozom Xp, sekiz olgu mozaik grupta yer almaktadır. Mozaik grup içerisinde beş olgu 45,X/46,X,i(Xq) karyotipine sahipti. Bir (%1,5) (izokromozom Xq) hastada vitiligo, bir (%1,5) [45,X/46,X,r(X)] hastada Tip 1 Diyabet, bir (%1,5) (izokromozom Xq) hastada çölyak hastalığı, bir (%1,5) (45,X) hastada juvenil romatoid artrit, bir (%1,5) [45,X/46,X,r(X)] hastada sistemik lupus eritematozis saptandı. İzokromozom Xq karyotipine sahip bir hastada vitiligo ve hipotiroidi birlikteliği saptandı.

Olgularda yaşla beraber otoimmünite artışı arasında ilişki Man-Whitney U testi ile değerlendirildi, test sonucunda elde edilen test istatistiği 444,5, p-değeri ise 0,428

olarak bulundu. Anlamli bir iliski saptanmadı. Takip edilen olguların en büyüğü 31 yaşında idi. İstatistiksel olarak anlamlı farkın saptanmaması takip sürelerinin yetersizliği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Olgular eşlik edebilecek endokrin-metabolik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde 18 (%27,6) hastada hiperlipidemi, dört (%6,1) hastada obezite, iki (%1,5) hastada bozulmuş açlık glikozu, bir (%1,5) hastada osteopeni ve bir (%1,5) hastada osteoporoz saptandı. Olgularımızdan ikisinin HbA1c değerleri yüksek (5,6'nın üzerinde) saptanmıştır. Bu iki hastada insülin direnci saptandı ve prediyabet hasta olarak değerlendirildi. DEXA testi tüm hastalar içerisinde yalnızca 5 hastaya yapılmıştır. DEXA testi yapılan hastalardan 1 hastada osteopeni ve 1 hastada osteoporoz saptanmıştır.

Oküler patolojiler değerlendirildiğinde 12 (%18,4) hastada kırma kusuru, altı (%9,2) hastada strabismus, bir (%1,5) hastada katarakt saptandı. En sık kulak burun boğaz hastalıkları ile ilgili patoloji ise 17 (%26,1) hastada tekrarlayan akut otitis media idi. 13 (%20) hastada çeşitli derecelerde kısmi işitme kaybı mevcuttu.

En sık iskelet sistemi patolojisi 11 (%16,9) hastada saptanan skolyoz deformitesi, iki (%3) hastada saptanan gelişimsel kalça displazisi idi.

Çalışmamızda, olguların zihinsel gelişimi poliklinik görüşmeleri ve klinik gözlemlerle değerlendirildi. Olguların 16'sında (%24,6) zihinsel gerilik saptandı. Ancak, bu değerlendirmede tüm hastalara standart IQ testi uygulanmamış, klinik gözlemler ve hasta geçmişine dayalı değerlendirmeler ön planda kullanılmıştır. Altı (%9,2) olgu 45,X0, dört (%6,15) olgu 45,X/46,X,r(X), iki (%3,07) olgu da 45,X/46,X,i(Xq) karyotipine sahipti.

Çalışmamızda 46,X,i(Xp) karyotipine sahip iki olgu, 15 yıl 4 ay ve 17 yaşlarında primer amenore şikayeti ile başvurmuştur. Tanı anında boyları sırasıyla 152 cm (SDS:-1,71) ve 159 cm (SDS:-0,64) olarak ölçülmüş olup, dismorfik bulgular arasında kısa boyun, ayrık meme başı, cubitus valgus, yüksek damak, düşük ense saç çizgisi, 4. metakarp kısalığı ve yelken göğüs saptanmıştır. Her iki olguda da spontan puberte gözlenmemiş ve pubertal indüksiyon tedavisi ile puberte sağlanmıştır. Erişkin boyları 155 cm (SDS:-1,35) ve 168 cm (SDS:0,87) olarak kaydedilmiştir. Ek olarak, 1. olguda

hipotiroidi, insülin direnci ve obezite mevcutken, 2. olguda otoimmün tiroidit ve IVF yöntemi ile gebelik öyküsü (2023'te abortus) mevcuttur.

Çalışmamızda 46,X,del(Xp) karyotipine sahip iki olgu, boy kısalığı şikayeti ile sırasıyla 12 yaş ve 9 yıl 3 ayda başvurdu. Tanı anında boyları 133 cm (SDS:-3,21) ve 121 cm (SDS:-2,1) olarak ölçüldü. Kısa boyun, ayırık meme başı, cubitus valgus ve yelken göğüs gibi dismorfik bulgular her iki olguda da saptandı. Pubertal indüksiyon tedavisi ile puberte sağlanmıştır. Erişkin boyları sırasıyla 157 cm (SDS:-0,99) ve 157 cm (SDS:-0,98) olarak tespit edildi. Ek olarak 4. olguda skolyoz ve lipomasti gözlenmiştir.

Çalışmamızda 46,X,dup(Xq) karyotipine sahip olgu, 9 yaşında boy kısalığı şikayeti ile başvurdu. Tanı anındaki boyu 113 cm (SDS:-3,29) olarak kaydedildi. Hastada kısa boyun, 4. metakarp kısalığı ve hipertelorizm gibi dismorfik bulgular mevcuttu. Hastada spontan pubarş gelişti ancak adet düzeni sağlanamadı ve HRT kullanımı devam ediyor. Büyüme hormonu tedavisi 9 yaş 2 ayda başlandı ve 8 yıl 10 ay süreyle uygulandı. Erişkin boyu 153 cm (SDS:-1,68) olarak kaydedildi. Ek olarak, hafif trikuspit yetmezlik, sol hemihipertrofi ve hiperelastisite saptandı.

Çalışmamızda, 1 adet Triple X sendromlu olgu yer almaktadır. Bu hasta, 4 aylıkken gelişme geriliği nedeniyle polikliniğimize başvurmuş ve yapılan genetik inceleme sonucunda Triple X sendromu tanısı almıştır. Tanı anındaki boy uzunluğu 65 cm (SDS: 1,08) olarak kaydedilmiş, mevcut yaşı olan 3 yıl 3 ayda boy uzunluğu 92 cm (SDS: -1,65) olarak saptanmıştır. Fenotipik bulgular arasında mikrognati ve antevert kulak yapısı mevcuttur. Ayrıca hastada işitme kaybı, skolyoz ve mental retardasyon tespit edilmiştir. Epilepsi nedeniyle izlem altındadır. Erişkin dönemde evlenmiş ve in vitro fertilizasyon (IVF) ile gebelik elde edilmiştir.

Tablo 10. BH tedavisi alan hastaların SDS farkı ve Tedavi sürelerinin değerlendirilmesi

Mean $\pm$ SD		*R	*p
SDS farkı	1,83 $\pm$ 1,95	0,0009	0,995
Tedavi süresi	5,48 $\pm$ 2,31		

*Pearson Korelasyon Testi

Pearson Korelasyon Katsayısı 0.0009, p-değeri:0,995 olarak hesaplandı, tedavi süresi ile SDS farkı arasında neredeyse hiç doğrusal ilişki olmadığını göstermiştir. Bu p-değeri, tedavi süresi ile SDS farkı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir ($p>0,05$) (Tablo 10).

Çalışmaya alınan 65 hastanın başvuru sırasında boy uzunlukları ve boy SDS'leri değerlendirildi. Çalışmamızda 51 olgu BH tedavisi almıştır. BH tedavisi alan 37 olgu nihai boya ulaşmış, 14 olgu ise henüz nihai boya ulaşmamıştır. Nihai boya ulaşan 49 olgu değerlendirildi. Bu olgularda BH alan 37 hastanın boy ortalaması $153,56 \pm 5,56$ cm ve ortalama boy SDS'si $-1,62 \pm 0,95$ olarak hesaplandı. BH almayan 12 hastanın boy ortalaması $148,2 \pm 8,75$ cm ve ortalama SDS'si $-2,54 \pm 1,46$ idi.

Tablo 11. BH tedavisi alanlarda tedavi öncesi ve sonrası boy SDS

	Mean $\pm$ SD	*t	*p
Tedavi öncesi boy SDS	-3,62 $\pm$ 1,59	-5.13	0.00000473 (4.73e-06)
Tedavi sonrası boy SDS	-1,79 $\pm$ 1,08		

*Eşleştirilmiş t-testi

BH tedavisi alan olgularda tedavi sonrası hastaların boylarında ortalama 1.83 SDS artış saptandı ve bu artışın hastalar arasında yaklaşık 1.95 birim farklılık gösterdiği eşleştirilmiş t-testi ile gösterildi. Bu sonuçlar, BH tedavisi öncesi ve sonrası boy SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu gösteriyor ($p<0,001$). Bu da BH tedavisinin boy SDS üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. BH tedavisi alan 51 hastada, tedavi öncesi ve sonrası boy SDS değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmuştur. Eşleştirilmiş t-testi sonuçlarına göre, tedavi sonrası boy SDS değerleri anlamlı bir artış göstermiştir ($t=-5,13$, $p<0,001$). Bu sonuçlar, BH tedavisinin hastaların boy SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladığını göstermektedir (Tablo 11).

Tablo 12. Nihai boya ulaşan olguların büyüme hormonu tedavisine yanıtlarının değerlendirilmesi

		Hasta Sayısı	Mean $\pm$ SD	*p
Boy SDS	BH almış	37	-1,62 $\pm$ 0,95	0,059
	BH almamış	12	-2,54 $\pm$ 1,46	

*Independent sample T test

Boy SDS değerlerinin büyüme hormonu alan ve almayan olguların boy SDS'leri independent sample T test ile değerlendirildi. T-test sonucunda test istatistiği (t-

değeri): 2,05 ve p-değeri: 0,059 saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak, p-değerinin 0.059 gibi sınırda bir değer olması, daha fazla hasta üzerinde yapılacak bir testte anlamlı sonuçlar elde edilebileceğine düşündürdü (Tablo 12).

Çalışmamızda 10 yaş öncesi BH tedavisi başlanan olgular erken başlangıçlı, 10 yaş sonrası başlanan olgular geç başlangıçlı kabul edilmiştir. Nihai boya ulaşan BH tedavisi almış 37 olgu saptandı. Bu 37 olgu erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup karşılaştırıldı. Erken başlangıçlı 6 olgu, geç başlangıçlı 31 olgu saptandı. Tedaviye erken ve geç başlayan hastalar arasında SDS farkı açısından Mann-Whitney U testi ile yapılan analizde (U=70,0, p = 0,363) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 13. Karyotip gruplarına göre nihai boy uzunlukları

		Boy uzunluğu		
		Medyan	SD	*p
Karyotip	MonosomiX	153,00	6,93	0,998
	Mozaik	154,44	4,13	
	İzokromosomXq	152,67	4,93	
	Diğer	153,00	5,0	

*Kruskal-Wallis Test

Kruskal-Wallis testi sonuçlarına göre test istatistiği: 0,041, p-değeri:0,998 saptandı. Bu p-değeri oldukça yüksek, bu da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (Tablo 13).

Tablo 14. Karyotip gruplarına göre tanı anındaki boy SDS'leri

		Boy uzunluğu		
		Medyan	SD	*p
Karyotip	MonosomiX	-1,78	1,15	0,79
	Mozaik	-1,46	0,75	
	İzokromosomXq	-1,75	0,86	
	Diğer	-1,70	0,84	

*Kruskal-Wallis Test

Kruskal-Wallis testi sonuçlarına göre test istatistiği 1,05, p-değeri 0,79 saptandı. Bu p-değeri yüksek, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gösterir (Tablo 14).

Tablo 15. Büyüme Hormonu başlangıç yaşı

	Mean $\pm$ SS	Median (min-maks)
BH başlama yaşı	10,75 $\pm$ 3,69	11,83 (3,17-15,83)

Hastanemizde büyüme hormonu tedavisi alan hastalar incelendiğinde en erken büyüme hormonu tedavisine başlanan hasta 3 yaş 2 ay yaşında, en geç büyüme hormonu tedavisi başlanan hasta 15 yaş 10 ay yaşındaydı. Ortalama tedavi başlanma yaşı 10,75 $\pm$ 3,69 olarak saptandı. Bu durum özellikle nihai boya ulaşmış hasta grubunun ortalama tanı yaşının 13,57 yaş olması ile ilgili olabilir. Tanı yaşının gerilemesi ve farkındalığın artması ile büyüme hormonu tedavisi başlangıç yaşının da gerilemesi beklenmektedir (Tablo 15).

Tablo 16. Büyüme hormonu başlangıç yaşı ile nihai boy uzunluğunun karşılaştırılması

		Boy uzunluğu	Boy SDS
BH Başlama Yaşı	*R	-0,28	-0,09
	*p	0,091	0,48

*Spearman korelasyon testi

*R: korelasyon katsayısı

Büyüme hormonu başlanma yaşıyla hastaların boy uzunluğu spearman korelasyon analizi ile karşılaştırıldığında korelasyon katsayısı R: -0,28 ve p:0,091 olduğu görüldü ve aralarında anlamlı korelasyon görülmedi. BH başlama yaşı ile boy kazanımı arasında zayıf bir negatif ilişki olduğunu göstermektedir (Tablo 16).

Olgularımızdan 11 (%16,9) tanesinde spontan puberte saptandı. Altı (%9,2) tanesi mozaik grupta, dört (%6,1) tanesi monozomi X, bir (%1,5) tanesi de 46,X,dup(Xq) grubunda yer almaktaydı. Olguların hiçbirinde düzenli menarş saptanmadı.

Olgularımızdan 5 tanesi evli idi. 46,X,i(Xp) karyotipine sahip bir olguda IVF yöntemi ile gebelik gerçekleşti, ancak bu gebeliğin abortus ile sonuçlandığı saptandı.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada merkezimizde 2003-2024 yılları arasında X kromozomunda sayısal ve yapısal kromozom anomalisi olan 65 hastasının başvuru şikayetleri, karyotip analizine göre dağılımı, klinik özellikleri, eşlik eden bozuklukları gözden geçirildi. Çalışmamızın başlangıç amacı X kromozom anomalilerini genel olarak incelemek iken, hasta grubumuzda Turner sendromu alt tiplerinin baskın olması sebebiyle, tezimizde bu sendromun klinik ve genetik özellikleri ağırlıklı olarak ele alınmıştır. Sadece bir olguda Triple X sendromu saptanmış olup, geri kalan tüm olgular Turner sendromu varyantları olarak saptanmıştır.

Turner Sendromu insanlarda en sık görülen kromozom anomalilerinden biri olup kadınlarda boy kısalığı ve over yetmezliğinin önemli bir nedenidir. Avrupa, Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri'nden alınan epidemiyolojik ve yenidoğan genetik tarama verilerine göre yaklaşık 2000 ila 3000 canlı kız doğumunda 1 oranında görülür (6, 149, 187, 188).

Turner Sendromu tanısı, hastalarda geniş bir yaş aralığında konulabilmektedir. Araştırmamızda yer alan hastaların demografik ve antropometrik özellikleri değerlendirildiğinde hastaların tanı yaşlarının ortalaması $11,02 \pm 5,08$ yıl olarak belirlenmiştir. Birkaç epidemiyolojik çalışmaya göre, tanı anındaki medyan yaş 15'tir (2, 49, 104, 189). Mozaik Turner Sendromu gibi varyantlar, klinik farklılıklar ve geç ortaya çıkan semptomlarla ilişkili olarak tanı sürecinin daha ileri yaşlara sarkmasına neden olabilir. 2015 yılında Yeşilkaya ve arkadaşları tarafından yayınlanan ve Türkiye'den 35 merkezin katkıda bulunduğu bir çalışmada ortalama tanı yaşını $10,2 \pm 4,4$ yıl olarak saptamışlardır (190). Olgularımızın ortalama tanı yaşının ülke ortalaması ile uyumlu olduğu görülmüştür. Massa ve ark. Tarafından 1991-2002 yılları arasında Belçika'da tanı alan 242 TS tanısı ile izlenen ve BH tedavisi alan olguların ortalama tanı yaşını 6,6 yıl olarak saptamışlardır. Belçika'da yapılan bu çalışmada ortalama tanı yaşının daha erken saptanması hala ülkemizdeki bilinç ve eğitim düzeyi konusunda ilerleme kaydedilmesi gerektiğini göstermektedir. Günümüzde ailelerin ve çocukla ilgilenen bireylerin artan eğitim seviyesi, toplumsal farkındalık, sağlık sistemindeki ilerleme, sağlıklı çocuk izleminin önem kazanması, genetik tarama

programlarının yaygın olması veya yüksek riskli gruplarda daha sık tarama yapılması ilerleyen yıllarda ortalama tanı yaşının daha erken saptanmasına olanak sağlayacaktır.

Çalışmamızda, 12-15 yaş aralığında 20, 15-18 yaş aralığında 16, 9-12 yaş aralığında 14 hastaya tanı konulduğu görülmüştür. Sekonder cinsiyet özelliklerinin gelişmemesi, amenore, ergenlik döneminde yaşlılarıyla arasındaki boy farkının belirginleşmesi 9-12 yaş grubundaki hasta sayısında artış görülmesinin nedenleri olabilir. Çalışmamızda olguların tanı alma yaşı geciktikçe boy kısalığının belirginleştiği, tanı anında ölçülen boy SDS değerlerinin giderek azaldığı saptanmıştır. Ancak çalışmamızda 15-18 yaş aralığındaki ortalama SDS değerinin (-3,87) 12-15 yaş aralığındaki ortalama SDS değerine (-4,31) göre arttığı saptandı. Genetik çeşitlilik (Monozomi X, Mozaik Turner), fenotipik farklılıklara ve büyüme potansiyelindeki değişikliklere yol açabilir. Mozaik formda olan hastalar, genellikle boy kısalığını daha hafif yaşarlar ve bu da tanı yaşı ilerledikçe SDS değerlerinde artış olarak gözlenebilir. Ergenlik döneminde büyüme hızının azalması ve boy gelişiminde plato dönemi görülebilir. Turner Sendromlu hastalarda, bu durum normal bireylere göre daha erken yaşlarda gözlemlenebilir. 12-15 yaş aralığındaki hastalar hala aktif bir büyüme sürecindeyken, 15-18 yaş aralığındaki hastalar büyüme platosuna ulaşmış olabilir ve bu da SDS değerlerinde bir toparlanma gibi görünmüş olabilir.

Çalışmamızda Monozomi X karyotipine sahip hastalar için ortalama tanı yaşı yaklaşık $9,66 \pm 6,27$ yıl olarak saptanmıştır. Londra'da TS'lu 656 birey üzerinde yapılan bir çalışma, 45,X hastalarının diğer TS karyotiplerine sahip hastalara göre daha genç yaşta teşhis edildiğini bulmuştur (191). Bu veriler, 45,X karyotipine sahip olguların daha belirgin ve şiddetli klinik özellikler sergilemesinin, hastalığın daha erken tanınmasına olanak sağladığını göstermektedir.

Prenatal ve perinatal tanı yöntemlerinin etkin kullanımı, Turner Sendromu'nun erken teşhisinde önemli rol oynar. Bizim çalışmamızda prenatal tanı alan 2 olgu saptandı ve prenatal tanı alan olguların bir tanesi monozomi X, bir tanesi mozaik formda idi.

Olguların toplamının annelerinin gebelik yaşı ortalaması 26,9 olarak hesaplandı (Tablo 4). Turner sendromu, anne veya babadan gelen kromozom kaybıyla ortaya çıkar. Ancak annenin gebelik yaşının Turner sendromunun oluşumunda kesin bir risk faktörü olduğuna ilişkin yeterli kanıt bulunmamaktadır. İleri gebelik yaşı, genel olarak

kromozomal anöploidi riskini artabileceği görülmektedir. Ancak Turner sendromunda bu şekilde net bir bağlantı kanıtlanmamıştır.

TS'daki en yaygın karyotip, tüm TS vakalarının %40-50'sini oluşturan 45,X'tir, buna karşın 45,X/46,XX veya 45,X/47,XXX mozaikliği %20-30'unu oluşturur. Geriye kalan vakalar arasında Y kromozomu varyantları ve izokromozom Xq, Xp veya Xq delesyonu (mozaik olarak ortaya çıkabilir) ve halka X (her zaman mozaiktir) gibi X kromozomu yapısal anormallikleri yer almaktadır (192). 2015 yılında Yeşilkaya ve arkadaşları tarafından yayınlanan ve Türkiye'den 35 merkezin katkıda bulunduğu bir çalışmada hastalarda en sık saptanan karyotip 45,X (%50,7) ve bunu sırasıyla 45,X/46,XX (%10,8), 46,X,i(Xq) (%10,1), 45,X/46,X,i(Xq) (%9,5) mozaizminin takip ettiği saptanmıştır (190). Mozaizimli hastalarda tanının konulması için hücrelerin en az %5'inin 45,X hücreleri olması gerekir. Uluslararası literatür ve Amerika, Polonya ve İngiltere verileri incelendiğinde de en sık rastlanılan sitogenetik anomali 45,X olarak karşımıza çıkmaktadır (40, 193-195). Gravholt ve arkadaşlarının 2016 yılındaki çalışması, Cameron-Pimblett ve arkadaşlarının 2017 yılındaki çalışmaları literatür ile uyumlu olarak gözlemlendi (8, 191). Bizim çalışmamızda hastaların karyotip analizlileri incelendiğinde en sık görülen karyotip sırasıyla %52,3 Mozaik Turner (en sık %26,1 45,X/46,X,i(Xq), %9,2 45,X/46,XX), %32,3 Monozomi X, %6,1 izokromozom Xq karyotipleri olarak saptanmıştır. Çalışmamızda tespit edilen yüksek mozaik oranı, literatürde sunulan oranlardan daha yüksek olarak saptandı. Bu oran, kullanılan tanı yöntemlerinin hassasiyeti ve çalışılan popülasyonun özelliklerine bağlı olarak değişmiş olabilir. Mozaik Turner sendromu, genellikle daha hassas karyotip analiz yöntemleri kullanıldığında, düşük düzeylerdeki mozaik hücre oranlarının bile tespit edilmesine olanak tanıyabilir. Çalışmamızda muhtemel mozaiklik açısından en az 30 metafaz plağı sayıldı (mozaizim taraması açısından önerildiği gibi). Düşük mozaizim saptanan olgularda ikinci kan örneği ile sayım artırılarak sonuç doğrulandı. Tüm hastalara mozaizim tarama protokolü uygulandığı için daha fazla mozaik formun tanınmasına yol açmış olabileceği düşünüldü. 2014 yılında yapılan çalışmada, karyotip 45,X'e sahip tüm canlı doğan kızların aslında mozaik bir karyotipe sahip olduklarını, çünkü bazı organ ve dokularının normal veya anormal cinsiyet kromozomlarına sahip daha fazla hücre dizisi içereceğini ve bunun tek başına periferik kan örneği analizi ile belirlenemediğini öne sürmüştür (196). Bu

Çalışma özellikle spontan puberte veya hafif büyüme gecikmesi belirtileri olan 45,X hastalarda, diğerk dokularda karyotipin daha fazla araştırılması gerektiğini göstermektedir. Hennekam ve arkadaşlarının 2010 yılındaki çalışması ve Gardner ve arkadaşlarının 2012 yılındaki çalışmaları ile uyumlu olarak gözlendi (197, 198). Çalışmamızda, mozaik formdaki vakalarda diğerk dokulardaki mozaik oranını değerlendirmek amacıyla ek testler yapılmadığı için bu durum, çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak kabul edilmiştir.

Mozaik yapıda olan Turner sendromlu hastalarda, metafaz yüzdeleri belirli bir karyotip varyantının hastadaki hücre popülasyonlarındaki dağılımını gösterir. Metafaz yüzdeleri, klinik bulguların ciddiyetini ve hastalığın fenotipini anlamada önemli ipuçları sağlar. Mozaik Turner sendromlu bireylerde farklı karyotiplerin yüzdesel dağılımları, bireyler arasında önemli değişkenlik göstermektedir. Mozaik Turner sendromlu hastalarda metafaz yüzdelerinin klinik özellikler üzerindeki etkisi önemlidir. Özellikle, 45,X karyotipinin baskın olduğu olgular, fenotipik olarak daha belirgin Turner sendromu belirtileri gösterebilirken, 46,XX mozaiklik oranı daha yüksek olan bireylerde belirtiler daha hafif olabilir. Düşük monozomi X mozaizmine sahip olan dişilerde klasik Turner fenotipi bulguları beklenmemektedir. Bu nedenle, tanı sırasında detaylı karyotip analizleri ve olası hücre dağılımlarının belirlenmesi, hastaların uzun vadeli yönetimi ve tedavi planlaması açısından önem taşır. Fenotipin şiddetini ve tedavi yanıtını daha iyi anlayabilmek için olabildiğince fazla sayıda hücre metafaz analizi yapılması önerilir.

Turner sendromunda başvuru nedeni, hastalığın tanısını koymak ve yönetmek için büyük bir öneme sahiptir. Bizim alışmamızda tüm karyotip gruplarında başvuru şikayetleri ele alındığında en sık %69,2 boy kısalığı, %15,3 primer amenore, %9,2 dismorfik bulgular olduğu grlmştir. Hint kökenli 55 TS hastası üzerinde yapılan başka bir çalışmada en sık görülen başvuru nedeni boy kısalığı (%67,27) iken, gecikmiş pubertenin (%32,7) ikinci sırada yer aldığı saptanmıştır (199). Simm ve ark. Tarafından Nürnberg'de yapılan ve 2007'de yayınlanan 117 TS olgusunun izlendiği çalışmada hastaların %50'sinin dokuz yaş ve sonrasında boy kısalığı sebebiyle tanı aldığını göstermişlerdir (200). Boy kısalığı literatüre bakıldığında en sık başvuru sebebi olarak grlmştir ve çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur. Sarı ve

arkadaşları 2016 yılında yayınladıkları çok merkezli çalışmada TS'lu hastaların boyları ve karyotip analizi sonuçları arasında bir ilişki ortaya koyulamamıştır (201).

Erken çocukluk dönemi (ilk 2 yıl) büyüme hızında bir düşüş görülür ve bu dönemde boy SDS genellikle -1,5 ile -2 arasına düşmeye başlar. Turner sendromunda büyüme hızının yavaşlaması, 2 yaşından itibaren belirgin hale gelir. Bu dönemde çoğu Turner sendromlu çocukta boy SDS'nin -2 altına düştüğü gözlemlenir. 2-4 yaş arası dönem, büyüme eğrisinin giderek daha da geride kaldığı bir dönemdir. Bu yaşlarda Turner sendromlu çocukların çoğunun boy SDS'si -2 veya daha altındadır. Turner sendromunda büyüme yetersizliği okul çağı boyunca devam eder. 5-10 yaş arasında boy SDS'si genellikle -2'nin altında kalır. Turner sendromlu kızlar ergenlik döneminde doğal büyüme atağı yaşamazlar çünkü genellikle pubertal gelişim gecikir veya başlamaz. Bu da boyun daha fazla geri kalmasına neden olur. Eğer büyüme hormonu tedavisi uygulanmazsa, Turner sendromlu bireyler ergenlik dönemi sonunda normal popülasyona göre belirgin şekilde kısa kalırlar. Literatür, büyüme hormonu tedavisi almayan Turner sendromlu bireylerin nihai yetişkin boylarının genellikle -2,5 SDS veya daha düşük olduğunu bildirmektedir (28, 202).

Çalışmamızda olgularımız %78,46'sında (n=51) SDS değeri -2 SDS altında saptanmış ve boy kısalığı ile tanı almıştır. Çalışmamızda tüm hastaların ortalama boy SDS'leri -3,44±1,74 olarak bulunmuştur. Ülkemizde TS ile ilgili çok merkezli yapılan bir çalışmada ortalama boy SDS'lerinin -3,1±1,7 olduğu gösterilmiştir (201). Olgularımızın boy SDS değerlerinin ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmanın verileriyle uyumlu olduğu gösterilmiştir (201). Çalışmamızda hastaların büyük bir kısmının (-2 SDS altında) boy kısalığı ile tanı almış olması, bu klinik bulgunun hastalığın önemli bir göstergesi olduğunu doğrulamaktadır. Ağır boy kısalığı saptanan olguların 26 tanesinin mozaik grubunda, 13 tanesinin Monozomi X grubunda yer aldığı görüldü. Literatürden farklı olmasının nedeni olarak mozaik hasta grubundaki hasta sayısının çalışmamızda belirgin fazla olması gösterilebilir. Mozaik grupta ise en sık 13 olgu (%50) ile 45,X/46,X,i(Xq) karyotipine sahip olgular idi.

Çalışmamızda karyotipi, 45,X olan toplam 22 hastadan 13'ü (%59,1), 46,X,i(Xq) olan toplam 4 hastadan 3'ü (%75) ve 45,X/46,X,i(Xq) olan 17 hastadan 13'ü (%76,5) ağır boy kısalığı ile tanı almıştır.

Çalışmamızda 45,X/46,XX (% 100 oranında) grubunda daha yüksek oranda ağır boy kısalığı görülmesi, bu hastalarda genetik varyasyonlar, tanı yaşı ve tedavi müdahalelerinin zamanlaması, örneklem büyüklüğü ve çevresel faktörler gibi birçok nedene dayanıyor olabilir. Bu farklılığı daha iyi anlamak için, hastaların detaylı klinik ve genetik özelliklerini incelemek faydalı olacaktır.

Çalışmada 14 olgu boy SDS değeri -2 SDS üzerinde saptanarak normal olarak değerlendirilmiştir. Bu olguların %50'si (n=7) Monozomi X karyotipindeydi. Bu literatür ile uyumlu bulunmamıştır. Bu hastaların tanı yaşı $4,75 \pm 5,75$ olarak saptanmıştır. Bunun nedeni olarak çalışmamızda Monozomi X karyotipine sahip bazı hastaların SDS değerlerinin -2'nin üzerinde çıkması, bu hastaların daha küçük yaşlarda tanı almış olabileceğini düşündürmektedir. Daha küçük yaşta olan hastalar, büyüme eğrilerinden sapmaya henüz başlamamış olabilir. Bu nedenle, tanı konulduğunda SDS değerleri henüz -3 veya daha altına inmemiştir.

SHOX geni, X kromozomlarının kısa kolunda (Xp) yer almakta olup, boy uzamasında önemli bir rol oynamaktadır. Monozomi X (45,X) durumunda, X kromozomunun tamamen kaybı nedeniyle SHOX geni eksiktir. Bu eksiklik, Turner sendromuna sahip bireylerde ağır boy kısalığına neden olur. 45,X/46,X,i(Xq) karyotipine sahip bireylerde de X kromozomunun kısa kolu kaybolmuştur. Bu nedenle, SHOX geni haploetersizliğine neden olur ve bu durum, mozaik grup olan bu alt tipte de boy kısalığının sık görülmesine yol açar. İzokromozom Xq'da [46,X,i(Xq)], X kromozomunun uzun kolu (Xq) iki kez bulunurken, kısa kol (Xp) tamamen kaybolur. Bu da SHOX geninin kaybına ve bunun sonucunda boy kısalığı gibi Turner sendromuna özgü fenotipik özelliklerin ortaya çıkmasına neden olur. Sonuç olarak, hem Monozomi X (45,X) hem de izokromozom Xq (46,X,i(Xq)) karyotiplerinde X kromozomunun kısa kolunun kaybolması, SHOX geni eksikliği ile sonuçlanır. Bu eksiklik, Turner sendromlu bireylerde sıkça görülen ağır boy kısalığının genetik temelini oluşturur. Özellikle Mozaik Turner sendromu olan bireylerde, bazı hücrelerin normal karyotipe sahip olmasına rağmen, SHOX geni eksik olan hücrelerin varlığı boy kısalığının ortaya çıkmasına neden olabilir.

Boy kısalığının patogenezinin birden çok faktör sorumlu tutulmaktadır. TS'da ki boy kısalığında; intrauterin büyüme geriliği, karyotip, etnik orijin, iskelet

malformasyonları, pubertal gelişimin olmaması ve hormonal durum etkili olmaktadır (203). Boy kısalığı, çocukluk döneminde çocuk endokrinoloji kliniklerine müracaatın en sık nedenlerindendir ve hemen hemen tüm hastalarda sebep SHOX (kısa boy homeo-box) geni haployetersizliğidir. SHOX geni fetal yaşam esnasında gelişen iskelet dokusunda, özellikle proliferen olan kondrositlerde eksprese olmaktadır. SHOX geni aktif kopya sayısı ve boy arasında doz bağımlı ilişki olduğu ortaya konmuştur (204). Turner sendromlu bireylerde boy kısalığına yol açan en önemli faktörlerden biri SHOX geni haployetersizliğidir (205). Bu genin eksikliği, uzun kemiklerin büyümesinde sorunlara neden olarak büyüme hızını belirgin şekilde azaltır. Ayrıca, ağır boy kısalığı ile tanı alan hastaların, tedaviye başlamamış ya da tedaviye geç başlamış olmaları da bu klinik tabloyu daha belirgin hale getirebilir.

Turner Sendromlu olguların BH tedavisi alamaması halinde erişkin boylarının normal kadın popülasyonuna göre yaklaşık 20 cm kadar kısa kaldığı gösterilmiştir (206). Ülkemizde çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada tedavi edilmemiş TS vakalarının erişkin boyları 141,6 cm olarak bulunmuştur (207). Aynı çalışmada tedavi verilmeyen TS vakalarının ortalama normal kadın boyuna göre 18,4 cm kadar kısa kaldıkları gösterilmiştir (207). Epifiz plaklarının geç kapanmasından dolayı, 20 yaşından sonra bile küçük boy artımları olabilir. Ortalama boya nadiren ulaşılır. Mozasizm gösteren hastalar veya ebeveynleri ortalama boyun üzerinde olanlar ortalama boya ulaşabilirler. Beklenen erişkin boyu yaklaşık olarak 143 cm'dir ve nadiren 150 cm'i geçmektedir (208).

Turner sendromu olan bireylerde obezite sıklığı, genel popülasyona göre daha yüksektir. Bu artış, özellikle çocukluk ve ergenlik döneminde belirgin hale gelir ve yetişkinlikte devam edebilir. Obezite, Turner sendromlu bireylerde kardiyovasküler hastalık riskini artıran önemli bir faktördür. Aynı zamanda diyabet ve hipertansiyon gibi metabolik hastalıklara yatkınlık yaratır. Çalışmamızda hastaların %6,15'inde (n=4) obezite saptanmıştır. Literatürde Turner sendromlu bireylerde obezitenin sıklığı %30 ila %50 arasında bildirilmiş olup, bu oran çalışmamızdaki obezite sıklığından oldukça yüksektir. Obezite prevalansındaki bu farklılık, hasta grubumuzun özellikleri, takip süresi, beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite düzeyi gibi çevresel faktörlerle açıklanabilir. Turner sendromunda obezite genellikle büyüme hormonu tedavisinin durdurulmasıyla birlikte daha sık gözlenir ve özellikle ergenlik sonrası dönemde

abdominal yağ birikimi artabilir. Bununla birlikte, çalışmamızda obezite oranının düşük olmasının nedenleri arasında, büyüme hormonu tedavisinin erken yaşlarda başlatılması ve takip edilen hasta grubunun genç yaşta olması da yer alabilir. Çalışmamızdaki bu bulgu, Turner sendromunda obezitenin önlenmesinde erken tedavi ve düzenli takiplerin önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda hastaların %53,85'inin (n=35) ağırlıkları 10. persentil altında saptanmıştır. Bu hastaların 20 tanesi mozaik turner, 13 tanesi monozomi X karyotipinde olduğu görüldü. Ağırlığı 10. persentil altında olan hastalar arasında 6 hastada hipotiroidi saptanmıştır. Bu 35 hastanın 9 tanesinin BH tedavisi hiç almamış oldukları saptandı. BH tedavisi alan 26 hastanın BH tedavisinin başlanma yaşı ortalaması $11,55 \pm 3,28$ olarak saptanmıştır. Literatürde, Turner sendromlu bireylerde büyüme geriliği ve düşük ağırlık sıklıkla bildirilmekte olup, bu bulgu, çalışmamızdaki hastaların önemli bir kısmında görülmüştür. Bir çalışmada Turner sendromlu bireylerin yaklaşık %40-50'sinde ağırlık persentilinin 10. persentilin altında olduğu bildirilmiştir (209). Düşük ağırlık persentili, genetik faktörler, hormonal bozukluklar ve Turner sendromunda sıkça gözlemlenen metabolik değişikliklerle ilişkili olabilir. Over yetmezliği, büyüme hormonu eksikliği ve hipotiroidizm gibi endokrin bozukluklar, bu hastaların büyüme ve gelişiminde önemli rol oynar. Bu hormonal dengesizlikler, çocukluk döneminde ağırlık ve boyda gerilikle sonuçlanabilir. Ayrıca, bu hastaların büyüme hormonu tedavisine geç başlamış olması ya da tedavi sürecinin yeterli olmaması da düşük ağırlık persentilinin nedenleri arasında yer alabilir. Ancak tedaviye geç başlanması veya düzenli tedavi alamayan hastalarda bu gelişim geriliği daha belirgin hale gelebilir. Çalışmalar, büyüme hormonu tedavisinin Turner sendromlu çocuklarda hem boy hem de ağırlık kazanımında olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (209).

Turner sendromunda klinik bulguların geniş bir dağılım alanı vardır (42). Kısa boy, lenfödem, yele boyun, düşük saç çizgisi, cubitus valgus gibi bulgularla karşılaşılabilir. TS, her zaman bu özel bulgularla seyretmez ve genellikle süt çocukluğu döneminde tanı konulamaz (43). İlerleyen çocukluk döneminde kısa boy, pubertenin gecikmesi, menarşın gecikmesi, anovulasyon ve infertilite TS'nu düşündüren diğer bulgulardır (44). Bizim çalışmamızda fenotipik özellikler incelendiğinde en sık gözlenen bulgu %70,5 kısa boyun deformitesi, %63,2 düşük ense saç çizgisi ve 4. metakarp kısalığı,

%51,4 cubitus valgus deformitesi, %47 ayırık meme başı deformitesi, %33,8 yele boyun, %25 yüksek damak idi. Hollanda'da yapılan ve 202 hastanın dahil olduğu bir çalışmada en sık görülen dismorfik bulgular düşük ense saç çizgisi (%53), yüksek damak (%52) ve çoklu pigmente nevüs (%51) olarak bulunmuştur (47). Literatür incelendiğinde, Mozaik gruptaki olgularda, Monozomi X gruptaki olgulara göre fenotipik bulgular daha nadir görülmekteydi (210, 211). Çalışmamız literatür ile tam uyumlu saptanmadı. Çocuklarda TS'nin fenotipik bulguları hasta popülasyonuna göre değişiklik göstermektedir. Mozaik hasta sayımızın fazla olması, çalışmamızdaki bulguların literatürdeki sonuçlardan farklı olmasına katkı sağlamış olabilir. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle, veri toplama sürecinde bazı eksiklikler ve hatalar meydana gelmiş olabilir. Özellikle hastaların dosyalarında fizik muayene bulgularının eksik kaydedilmesi, bazı klinik bulguların sıklığının beklenenden düşük bulunmasına yol açmış ve bulguların tam olarak değerlendirilmesini kısıtlamıştır.

Turner sendromunda kardiyovasküler anomali sıklığı %20-40 arasında bildirilmektedir. 2020 yılında yapılan bir çalışmada 28 olgunun 7'sinde (% 25) konjenital kalp hastalığı saptandı (212). Mazzanti ve arkadaşları 594 TS'lu hasta ile yaptıkları çalışmada kardiyak malformasyonların sıklığını %23 olarak bulmuşlar, %12,5'inde bikuspid aort kapağı, %6,9'unda aort koarktasyonu, %3,2'sini aort kapak hastalığının oluşturduğunu bildirmişlerdir (84). TS hastalarının %15-30'unda biküspit aort kapağı bulunur. Kapak anomalileri arasında en sık aort kapağı anomalisi (%24) ardından mitral kapak yetmezliği (%21) bildirilirken, atrial septal defekt, ventriküler septal defekt, pulmoner venöz dönüş anomalileri ve hipoplastik sol kalp anomalileri de bildirilmektedir (84, 213). Kardiyovasküler anomalisi olan olguların daha çok 45,X karyotipli olgular olduğu tespit edilmiştir (28, 82). Klinik bulgulardan konjenital lenfödem ve yele boynu belirgin olan hastalarda kardiyovasküler anomaliler daha sıktır. Kardiyovasküler anomaliler tipik olarak sol kalbi tutmaktadır (213, 214). Bizim çalışmamızda %27,6 (n=18) oranda kardiyak patoloji saptanmıştır. Literatürde bazı çalışmalarda karyotipler arasında kardiyak belirtilerde önemli bir fark belirtilmemiştir (215) Mozaik gruptaki hastalarda kardiyak patoloji görülme oranı genellikle monozomi X hastalarına kıyasla daha düşüktür (216). Ancak, mozaik formlar arasında da, özellikle 45,X/46,X,i(Xq) ve 45,X/46,X,r(X) karyotiplerinde kardiyak anomaliler rapor edilmiştir. Mozaik yapıya sahip bireylerde anomali şiddeti, taşıdıkları hücresel

mozaiklerin oranına bağılı olarak değişebilir. Bizim alışmamızda kardiyak patolojisi olanların %61'inin karyotipi 45,X idi ve bu durum literatür bulguları ile uyumlu olarak değerlendirildi. Çalışmamızda mozaik grupta patoloji saptanan 6 olgunun 4'ünde 45,X/46,X,i(Xq), 1'inde 45,X/46,X,r(X), 1'inde 45,X/46,XX karyotipi saptandı. Mozaik grupta en sık görölen karyotip 45,X/46,X,i(Xq) idi, bunun nedeni olarak; İzokromozom Xq karyotipinde kısa kol eksik olduğundan, SHOX geni kaybedilmesi gösterilebilir. Bu eksiklik sadece kemik ve boy gelişimini değil, aynı zamanda kalp yapısının oluşumunu da etkileyebileceği bilinmektedir.

TS tanısı konulduğunda ekokardiyografinin tam kardiyovasküler değerlendirmenin bir parçası olarak rutin olarak yapılması gerektiği önerilmektedir. Son yapılan çalışmalarda TS'lu hastalarda kardiyak değerlendirmede EKO yanında Kardiyak/Toraks MRG ile değerlendirildiği görölmüştür (28). Ülkemizde 2011 -2018 yılları arasında 33 TS olgusunun incelendiği çalışmada EKO ile hastaların %27'sinde doğumsal kalp hastalığı saptanırken bunların %15'inin aort koarktasyonu olduğu görölmüştür. Bu olgulara eş zamanlı uygulanan Kardiyak MRG sonrasında bir olguda daha doğumsal kalp hastalığı saptanırken, EKO ile saptanamayan 2 olguda aort koarktasyonu saptanmıştır (217). Güncel önerilere bakıldığında adölesan ve erişkinlerde tanı anında EKO ve Kardiyak MRG ile kardiyovasküler tarama yaklaşımı ve daha küçük çocuklarda mümkün olan en kısa sürede Kardiyak MRG tarama yapılması önerilmektedir (28). Çalışmamızda kardiyak bulgular ekokardiyografik değerlendirme sonuçlarına göre saptanmıştır.

Literatür incelendiğinde TS hastalarında üriner sistem patolojilerinin görölme sıklığı yaklaşık %30 olarak bildirilmiştir, bu sıklık normal popölasyona göre dokuz kat daha fazladır (40, 218). Literatürde en sık üriner sistem patolojisinin at nalı böbrek (görölme oranı %24-42) gözlenmiştir (219). Ülkemizde 2010-2018 yılları arasında 107 TS hastasının incelendiği retrospektif çalışmada renal anomali sıklığı %17,9 ile literatüre göre daha düşük oranda bulunmuştur (220). Bilge ve ark. tarafından yapılan 82 TS hastasının üriner sistem incelemesinde hastaların %37,8'inde renal malformasyon saptandı. Bu hastaların %29'unda at nalı böbrek, %54,8'inde çeşitli toplayıcı sistem malformasyonları, %16,2'sinde malrotasyon ve diğer pozisyonel anormallikler mevcuttu (16). Çalışmamızda üriner sistem anomalilerinin görölme oranı %13,8 olup, gözlenen renal patolojiler en sık %6,1 at nalı böbrek, %4,6 hidronefroz, %3,0 böbrek

agenezisi anomalileridir. Üriner sistem anomali sıklığı literatüre göre çalışmamızda daha düşük bulunmuştur. Bu farklılığın birçok farklı nedeni olabilir. Daha hafif formda Turner sendromu olan mozaik gruptaki bireylerde üriner sistem anomalisi oranı genellikle daha düşüktür. Daha hassas yöntemler (MRI gibi) kullanan çalışmalarda anomali oranı daha yüksek saptanmış olabilir. Diğer bir neden ise hastaların takiplerini devam etmemesi, USG için randevu bulamaması ve sosyoekonomik sıkıntıların getirdiği problemler olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak, tanı anında tüm Turner sendromlu kız çocuklarına rutin olarak renal ultrasonografi yapılması, üriner sistem anomalilerinin erken saptanmasını sağlayarak, gerekli tedavi ve izlem süreçlerinin zamanında başlatılmasına olanak tanır. Renal ultrasonografi, non-invaziv bir yöntem olması ve böbrek anomalilerinin tespiti için yüksek duyarlılık göstermesi nedeniyle ideal bir görüntüleme tekniğidir. Anormalliklerin erken dönemde tespiti, olası komplikasyonları önlemek ve genel yaşam kalitesini iyileştirmek açısından büyük önem taşır (100).

Çalışmamızda gastrointestinal sistemi etkileyen en sık patoloji hastaların %16,9'unda gözlenen karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olarak saptandı. Koulouri ve arkadaşlarının 2008 yılındaki, Gravholt ve arkadaşlarının 1998 yılındaki, El Mansoury ve arkadaşlarının 2008 yılındaki ve Kahlert ve arkadaşlarının 2019 yılındaki epidemiyolojik çalışmalarında da TS olan hastalarda en sık gastrointestinal sistem patolojisi karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olarak saptandığı gözlemlendi (221-224). Literatürde karaciğer enzim bozukluklarının prevalansı %20 ile %80 arasında değişmekte olup, yaş ilerledikçe bu oran artmaktadır. Bir çalışmada, Turner Sendromlu hastaların %36'sında en az bir karaciğer enziminin yüksek olduğu rapor edilmiştir (225). Ayrıca, ilerleyen yaşlarda bu enzimlerin daha da yükselebileceği ve karaciğer fibrozisine yol açabileceği gözlemlenmiştir. Sonuç olarak, karaciğer enzimlerinin düzenli takibi, Turner sendromlu hastalarda önemli bir klinik izlem gerektirir.

Turner sendromlu hastalarda KCFT yüksekliği sık görülen bir durumdur ve bunun altında yatan nedenler karaciğer yağlanması, hormon tedavisi, obezite, metabolik sendrom ve endokrin problemler olabilir. Özellikle östrojen ve büyüme hormonu tedavisi sırasında karaciğer enzim seviyelerinin kontrol edilmesi önerilir. Hepatosteatoz saptanan hastalardan ikisinin fazla kilolu, diğer ikisinin de obez

kategorisinde yer aldığı saptanmıştır. Bu da hepatosteatoz ile fazla kilolu olma ve obezite arasında arasındaki bilinen ilişkiyi desteklemektedir. Literatürde de sıkça belirtildiği gibi, obezite ve fazla kilo, karaciğer yağlanması en önemli risk faktörlerindendir. Bu hastalarda fazla yağ birikimi karaciğer fonksiyonlarını bozarak hepatosteatoza neden olabilir.

2009 yılında Mortensen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm TS hastalarının %57'sinde otoimmünite riski saptanmıştır ve yaşla birlikte sıklığın önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (226). Ülkemizde 842 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada Hashimoto sıklığının %10,4, Çölyak sıklığının ise %2,6 olduğu tespit edilmiştir (190). Otoimmün hastalıkların genel prevalansının Turner Sendromlu bireylerde daha yüksek olduğu bilinmektedir ve X kromozomu kaybı ile ilişkilendirilmektedir. Xp kısa kolunun kaybı, bağışıklık sistemi üzerindeki genetik etkiler nedeniyle otoimmün hastalıklara yatkınlık yaratabilir.

Literatürde yapılan meta analizlerde otoimmün tiroid hastalığı prevalansı TS'unda %38,6 olarak bildirilmektedir (117). Çalışmamız eşlik eden otoimmün hastalıklar açısından değerlendirildiğinde en sık hipotiroidi (%20) saptanmıştır. Hipotiroidi saptanan hastaların üç tanesi monozomi X, bir olgu izokromozom Xq, bir olgu İzokromozom Xp, sekiz olgu mozaik grupta yer almaktadır. Mozaik grup içerisinde beş olgu 45,X/46,X,i(Xq) karyotipine sahiptir. Çalışmamızın bulguları, Turner sendromlu bireylerde otoimmün hastalıkların daha sık görüldüğünü vurgulayan literatür ile büyük ölçüde uyumludur.

Literatürde, Turner sendromu olan bireylerde Çölyak Hastalığı prevalansı %4 ila %10 arasında değişmektedir. Danimarka'da 107 TS hastası üzerinde otoimmünite prevalansının araştırıldığı bir çalışmada Çölyak otoantikor pozitifliği %18 iken Çölyak hastalığı prevalansı %5 saptanmıştır (116). Bonamico ve ark. tarafından 2002 yılında yapılan Çölyak hastalığı görülme sıklığının araştırıldığı çalışmada prevalans %6,4 olarak saptanmıştır (227). Bizim çalışmamızda Çölyak hastalığı olan birey oranı %1,5 olup, bu oran literatürde bildirilen ortalamaların altında kalmaktadır. Ancak bu düşük prevalans çalışmamızdaki örneklem boyutu ve karyotip dağılımına bağlı olabilir. Hastaların takibinde otoantikorların pozitifleşme olasılığı göz önünde bulundurulmalı

ve tanı sürecinde gecikme yaşayan, klinik olarak sessiz vakaların sayısının önemli olabileceği unutulmamalıdır.

Hipotiroidi, Tip 1 diyabet ve Çölyak Hastalığı gibi otoimmün hastalıklar, Turner sendromunda yaygın olarak görülmekte ve bu çalışmada da benzer prevalans oranları saptanmıştır. Ayrıca izokromozom Xq karyotipine sahip bireylerde otoimmün hastalıkların görülmesi, literatürde bildirilen genetik risk faktörleri ile örtüşmektedir.

Turner sendromlu bireylerde otoimmün hastalıkların görülme sıklığının yaşla birlikte arttığını gösteren çeşitli literatür çalışmaları vardır (228). Bizim çalışmamızda yaş ile otoimmünitede artış arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Mortensen ve ark. Turner sendromlu kadınlarda otoimmün hastalıkların prevalansının yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (229). Otoimmün hastalıklar arasında en sık karşılaşılan tiroid hastalıkları olup, yaş ilerledikçe bu hastalıkların görülme oranı artmaktadır (226). En büyük yaşta olan olgumuz 31 yaş olarak saptanmıştır, olgularımızda ilerleyen yaşlarda otoimmün hastalıkların gelişme olasılığı bulunmaktadır. Olguların sadece çocukluk döneminde değil, adolesan ve yetişkin döneminde de otoimmün hastalıklar açısından yakın izlenmesi gerekmektedir.

TS'lu kadınlarda hipertansiyon riski 3 kat artmıştır (95). TS'lu çocukların %7-17'sinde ve yetişkinlerin %24-40'ında meydana geldiği tahmin edilmektedir (230, 231). Çalışmamızda hipertansiyon vakasına rastlanmamış olmakla birlikte, hastalarımızın takip süreci halen devam etmektedir. Turner sendromlu kadınlarda hipertansiyonun tanınmaması, kardiyovasküler mortalitenin artışına katkıda bulunabilir.

TS'lu yetişkinlerde iskemik kalp hastalığının görülme sıklığı bilinmemektedir, ancak Danimarka'dan yakın zamanda yapılan bir epidemiyolojik çalışma (95), TS'lu kadınların genel nüfusa kıyasla koroner arter hastalığı geliştirme olasılığının iki kat daha fazla olabileceğini göstermektedir.

Turner sendromlu hastaların boylarının genel popülasyona göre daha kısa olması, vücut kitle indekslerinin (VKİ) göreceli olarak daha yüksek olmasına neden olur. Bu durum, obezite, tip 2 diyabet ve dislipidemi sıklığının toplum ortalamasına göre daha fazla görülmesine yol açar. Bu nedenle, Turner sendromunda metabolik sendrom ve artmış mortalite riski önemli bir sağlık sorunu olarak öne çıkmaktadır. TS'lu kadınlarda obezitenin nedeni bilinmemektedir, östrojen eksikliğiyle ilişkili olabileceği

düşünülmektedir. HRT, vücut kitle indeksini değiştirmeksizin Turner sendromlu kadınlarda yağsız vücut kütlelerini artırır ve bel-kalça oranını iyileştirir (232, 233).

Bizim çalışmamızda incelendiğinde 18 (%27,6) hastada hiperlipidemi, dört (%6,1) hastada obezite, iki (%1,5) hastada bozulmuş açlık glikozu, bir (%1,5) hastada osteopeni ve bir (%1,5) hastada osteoporoz saptandı. Literatürde yaşla beraber hiperlipidemi görülme sıklığının arttığı ve %50'lere vardığı ile ilgili veriler mevcuttur (71, 234). Ross ve arkadaşlarının (235), 14 yaşın altındaki 137 Turner sendromlu kızı incelediği çalışmada, 11 yaş üzerindeki kızlarda vücut kitle indeksinden bağımsız olarak, normal karyotipe sahip kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı düzeyde daha yüksek LDL ve daha düşük HDL kolesterol seviyeleri saptandığı bildirilmiştir.

TS'lu 28 kadınla ilgili yakın tarihli bir çalışma (236), medyan yaşı 21 olan kadınların %50'side hiperlipidemi bildirmiştir.

Olgularımızdan 2 tanesinde insülin direnci saptanmıştır ve prediyabet hasta olarak değerlendirilmiştir. Tip 2 diabetes mellitus (DM), TS'lu kadınlarda genel nüfusa göre 2-7 kat daha yaygındır (95, 237) ve daha genç yaşlarda gelişme eğilimindedir. Bozulmuş glikoz toleransı daha da yaygındır ve TS'lu kadınların %10-34'ünü etkilediği bildirilmektedir (238, 239). Bizim çalışmamızda tip 2 diyabet tanısı alan yoktu, bu durum örneklem grubunun hasta sayısının azlığı ile ilgili olabilir, daha büyük hasta grupları ve daha uzun izlem süresi ile yapılacak çalışmalar daha ayrıntılı bilgiler sağlayacaktır.

Ross ve arkadaşları, TS'lu prepubertal kızlarda kronolojik ve kemik yaşına göre eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalmış kemik yoğunluğu olduğunu belirtmişlerdir ve incelenen kızlarda normal kontrollerin 3 katı olan bir kırık insidansına sahip olduğunu saptamışlardır (240). Ayrıca, Shore ve meslektaşları, büyüme hormonu ve hormon replasman tedavisi sonrasında dahi, boy ve iskelet gelişimini değerlendiren bir gösterge olarak kemik mineral yoğunluğunun düşük kaldığını ortaya koymuşlardır (241). Gravholt ve meslektaşları, TS'lu kadınların osteoporoz geliştirme olasılıklarının 10 kat daha fazla ve kırık geçirme olasılıklarının iki kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir (95). TS'unda klinik olarak önemli osteoporoz ve osteoporotik kırıkların yaygınlığını değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ağırlık taşıma egzersizinin TS'lu kadınlarda kemik kütlelerini

iyileştirdiği gösterilmiştir (242). TS'lu tüm kadınların yetişkin bir kliniğe transfer edilirken kemik dansitometrisi yapılmalı ve kemik kütlesi izlenmelidir, ancak izlem sıklığı hala tartışmalıdır.

Çalışmamızda iskelet sistemi patolojileri içerisinde en sık %16,9 hastada skolyoz, %3 hastada gelişimsel kalça displazisi saptandı. TS'unda ortopedik etyolojiler açısından en yaygın sonuçlar arasında skolyoz, torasik hiperkifoza, kısa boy-kaymış femur başı epifizi, madelung deformitesi ve erken başlangıçlı osteoporoz bulunur. TS hastalarında iskelet sistemi patolojilerinin, (genel popülasyonda %1-4 görülme oranı) %10-59 kadar yüksek olduğu bildirilmiştir. Önceki çalışmalar, idiyopatik skolyozu olan ergenlerin yaklaşık %10'unun cerrahi müdahaleyi gerektirecek bir seviyeye ilerleyeceğini bildirmektedir (243).

Turner sendromlu hastalarda işitme problemleri oldukça sık görülmektedir. Östaki tüpleri ve kafa tabanındaki anormallikler nedeniyle tekrarlayan orta kulak enfeksiyonları ve orta kulakta efüzyonlar görülebilir. Bu durum iletim tipi işitme problemlerine yol açar (244). Progresif sensörinöral işitme kaybı, erişkin dönemdeki hastaların %50'sinden fazlasında görülmektedir. İşitme kaybının, kohleanın alt orta sarmalının dış tüylü hücrelerindeki bir kusurla ilişkili olduğu düşünülmektedir (132). Turner sendromu aynı zamanda orta kulaktaki keratinize skuamöz epitel hücrelerinin anormal büyümesi (kolesteatom) için artmış risk ile ilişkilidir. Bu da progresif bir şekilde büyüyerek iletim tipi işitme kaybına ve zamanında teşhis edilip tedavi edilmezse orta kulakta harabiyete neden olabilir (245). Hollanda'da yapılan ve 2011 yılında yayınlanan bir çalışmada da tekrarlayan otitis media oranı %68, işitme kaybı oranı %71 olarak bulunmuştur (130). Yeşilkaya ve ark. tarafından yapılan çalışmada tekrarlayan otitis media sıklığı %14,3, ventilasyon tüpü öyküsü %3,7, iletim tipi işitme kaybı %8,1, sensörinöral tip işitme kaybı %1,9 oranında saptanmıştır (190). 2020 yılında yapılan bir çalışmada, %42,1 oranında iletim tipi işitme kaybı olduğu tespit edilmiştir (212). Çalışmamız retrospektif olarak yapıldığı için tüm olguların işitme değerlendirilmesi için kulak burun boğaz hekimine yönlendirilmediği fark edilmiştir. Bizim çalışmamızda olguların %20'sinde çeşitli derecelerde işitme kaybı saptandı. Çalışmamızda kulak ile ilgili komorbiditelerin görülme sıklığının Türkiye'deki TS olgularıyla benzer oranda olduğu görülmüştür. ABD'de ve Hollanda'da yapılan çalışmalardaki olgular ile karşılaştırdığımızda ülkemizde otitis media ve işitme kaybı

oranının daha düşük olduğu gör÷lmektedir. Bunun sebepleri arasında otitis medianın sık gör÷len bir çocukluk çağı enfeksiyonu olması ve bu sebeple rutin poliklinik takiplerinde ailelerin geçirilen enfeksiyon öyküsünü paylaşmaması, işitme kaybı belirgin olmadıkça odyometrik testlerin yapılmaması olabilir. Kontroller esnasında otitis medianın sorgulanması ve olguların rutin yıllık odyometrik testler için yönlendirilmesinin gelecekte oluşabilecek olası işitme kayıplarından korunmak için gerekli olduğu düşün÷lmüştür. Amerikan Pediatri Akademisi Genetik Komitesi tarafından önerildiğı gibi, orta kulak hastalığını tespit etmek ve sekelleri önlemek için Turner sendromlu çocukların erken çocukluk döneminde dikkatli takibi gereklidir (210).

Çalışmamızda %18,4 (n=12) hastada kırma kusuru, %9,2 (n=6) hastada strabismus, %1,5 (n=1) hastada katarakt saptandı. TS'lu kadınların %63'ünde oftalmolojik sorunlar gör÷lür. TS'lu kişilerde en sık gör÷len göz anormalliyi refrakter kusurlardır ve mevcut literatür %40-42'lik bir yaygınlık bildirmektedir (246). Hipermetropi %27-34, miyopi %12-13 oranında gör÷lmektedir. TS'lu çocuklarda astigmatizm oranının pediatrik popülasyonda üç kat daha fazla (%16) gör÷ldüğü bildirilmiştir (247). Şaşılık, TS'nun en önemli göz komplikasyonlarından biridir ve gör÷lme oranı %13-33 olarak bildirilmiştir (247).

Çalışmamızda, olguların 16'sında (%24,6) zihinsel gerilik saptanmıştır. Bu grupta 10 olgu 45,X, dört olgu 45,X/46,X,r(X) ve iki olgu 45,X/46,X,i(Xq) karyotipine sahipti. Turner Sendrom'lu bireyler kendilerine özgü nörobilişsel fonksiyon gösterirler (248, 249). TS'unda nörobilişsel profil sözel alanda görece güçlü, görsel uzaysal ve yönetici fonksiyonlarda görece zayıflık ile karakterizedir. Turner Sendrom'lu kızların ayrıca sosyal bilişsel ve duygusal işleme güçlükleri yaşadığı da bildirilmiştir (250). Matematik öğrenme güçlüğü (diskalkuli), Turner sendromlu olgularda çocukluktan yetişkinliğe kadar süregelen bir problem olup, günlük yaşamda önemli eğitimsel ve sosyal etkileri olan bir uyum becerisi zorluğu olarak değerlendirilmektedir (251). Turner Sendromu olgularında daha sık kaygı, depresyon, düşük benlik algısı ve bozulmuş sosyal yeterlilik algısı gör÷lmektedir (251, 252). DEHB'un yaşlıları ile karşılaştırıldığında daha fazla olduğu saptanmıştır. Kısıtlı sayıda çalışmada da otizm gibi sosyal yetersizlikle karakterize nörogelişimsel bozukluk sıklığının daha yaygın olduğu öne sür÷lmüştür (252-255). Turner Sendromu olgularında nörogelişimsel ve

psikososyal sorunlar ile ilgili sınırlı çalışma vardır. Turner sendromu ile ilgili var olan çalışmalar az örneklem sayısı, geniş yaş aralıkları ve karışık genotiplerle yapılmıştır (253, 256).

Turner Sendromunda bilişsel bozukluğun şiddetinin karyotip ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Murphy ve meslektaşları, 45,X monozomisi olan kadınların mozaik karyotipi olan kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük performans puanlarına sahip olduğunu göstermiştir (257). Turner sendromlu kadınlar genellikle normal zeka düzeyine sahiptir; ancak, küçük halka X kromozomu [r(X)] içeren mozaik karyotipe sahip olgular bu durumun istisnasını oluşturur. Migeon ve meslektaşlarının çalışmasında, Turner sendromlu ve ciddi zihinsel engelli bireylerde küçük halka X kromozomlarında X kromozomu inaktivasyon merkezinin eksikliği veya anormallliği gösterilmiştir (258). Ayrıca, Van Dyke ve arkadaşları, anormal X kromozomunun genetik inaktivasyonunun başarısızlığının fenotipin şiddetini artırabileceğini öne sürmüşlerdir (259). Buna karşılık, Zenger Hain ve arkadaşlarının çalışmasında, X kromozomu inaktive edilmiş olan benzer r(X) karyotipine sahip bireylerde zekanın normal olduğu gösterilmiştir (260). Bu sonuçlar, diğer araştırmacılar tarafından da desteklenmiştir (261, 262). Çalışmamızda, zihinsel yetersizlik, monozomi X ve mozaik ring X kromozomu karyotipine sahip olgularda daha sık gözlemlenmiştir.

Düşük doğum ağırlığı ile doğma olasılığı, Turner sendromlu bebeklerde normal popülasyona göre 3 ila 8 kat yüksektir. Bernasconi ve ark.nın çalışmalarında 263 TS'lu olgunun doğum bilgileri incelenmiş, olguların %38'inin 2,5 kg ve altında doğduğu saptanmıştır (268). Spontan büyüme takibi yapılan TS'lu bireyler incelendiğinde normal doğum ağırlığı ile doğan olguların düşük doğum ağırlığı ile dünyaya gelen olgulara göre final boylarının daha uzun olduğu saptanmıştır (268). Türkiye'de yapılan ve BH tedavisi almayan olgularda final boyu etkileyen faktörlerin incelendiği bir çalışmada doğum ağırlığı ile final boyun pozitif yönde korele olduğu gösterilmiştir (269). Bizim çalışmamızda veri eksikliği nedeni ile doğum ağırlığı ile nihai boy karşılaştırılamadı.

Olgularımızın ortalama tanı yaşı 11,02 ($\pm 5,08$) yıl olarak bulunmuştur. Türkiye'de yürütülen ve 2015'te yayınlanan çok merkezli bir çalışmada 35 merkezden toplam 842 TS'lu olgu incelenmiş, ortalama tanı yaşının 10,2 $\pm$ 4,4 olduğu görülmüştür (102).

Massa ve ark.nın 2003'te yayınlamış oldukları çalışmada 1991-2002 yılları arasında Belçika'da TS tanısı ile takip edilen ve BH tedavisi alan 242 olgunun ortalama tanı yaşını 6,6 yıl olarak saptanmışlardır (270). Yine Massa ve ark.nın 1991'de 100 TS tanılı olgu ile yaptıkları çalışmada ortalama tanı yaşı 11,2 olarak saptanmıştır (271). Çalışmamızda iki olgu prenatal yöntemler ile tanı almıştır. Çalışmamızda erken çocukluk yaş aralığında tanı alan 13 (%20) olgu mevcuttur. Bu bilgilerin ışığında olgularımızın ortalama tanı yaşı konusunda Türkiye ortalaması ile uyumlu olduğu görülmüştür. Son yıllarda Turner Sendromu farkındalığının hem aileler hem de klinisyenler arasında artmış olması, ailelerin çocuklarının büyümesine gösterdiği artan ilgiye, pediatri kliniklerinde çalışan hekimlerin genetik hastalıklar konusundaki eğitimlerinin gelişmesine, özellikle büyüme takibi yapan düzenli sağlık kontrollerinin yaygınlaşmasına, prenatal (doğum öncesi) ve postnatal (doğum sonrası) tanı olanaklarının artması, genetik testlerin yaygınlaşması ve uygulanabilirliğinin artmasına bağlı olarak daha erken yaşta fark edilmesine katkı sağlamaktadır.

McCarthy ve Bondy'nin 2008'de yayınladıkları, 100 TS'lu olguyu içeren çalışmada, olguların yaklaşık olarak %25'inin prenatal dönemde veya yenidoğan döneminde yele boyun ve diğer lenfödem bulguları sebebiyle tanı aldığı saptanmıştır. Erken çocukluk döneminde olguların küçük bir kısmı tanı almış, olguların büyük çoğunluğu 9 yaş ve sonrasına kadar tanı alamamıştır (272). Çalışmamızda toplamda 48 olgu (%73,8) 9 yaş ve sonrasında Turner Sendromu tanısı almış. 9 yaş ve sonrasında belirgin hale gelen boy kısalığı ve pubertal gelişim basamaklarında gerilik aileler ve klinisyenler için uyarıcı olmuş, ileri tetkikler sonucunda TS tanısı konulabilmiştir.

Reiter ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada olgular ne kadar erken yaşta BH tedavisine başlarlar ise boy kazanımının o kadar fazla olduğu gösterilmiştir (273). Tanı yaşının daha küçük olmasının BH tedavisine başlama yaşını etkilemesi sebebiyle önemlidir. İlerleyen yıllarda, infantil dönemde tanı alan olgu sayısının artması, yenidoğan döneminde bebekleri gören hekimlerin farkındalığının yükselmesiyle mümkün olacak ve bu sayede bu olguların daha erken yaşta BH tedavisine başlamaları sağlanabilecektir.

Çalışmamızda ortalama BH tedavisi başlanma yaşı $10,75 \pm 3,69$ yıl olarak saptandı. Olgular incelendiğinde en erken büyüme hormonu tedavisine başlanan hasta 3 yaş 2

ay yaşında, en geç büyüme hormonu tedavisi başlanan hasta 15 yaş 10 ay yaşında saptandı. Nihai boya ulaşmış hasta grubunun ortalama tanı yaşı ise 13,57 yaş olarak saptandı. Erken tanı ve farkındalığın artması ile büyüme hormonu tedavisinin daha erken başlanması beklenmektedir. Tedaviye başlama yaşının final boy üzerindeki etkisi tartışılmakla birlikte, güncel kanıtlar tedavinin erken başlamasının daha olumlu sonuçlar verdiğini desteklemektedir. Türkiye’de 2005 yılında Darendeliler ve ark.’ın yayınlamış olduğu, 11 merkezde 1989 yılı ve sonrasında kayıtlı BH tedavisi alan 70 olgunun dahil edildiği çalışmada ortalama tedavi başlama yaşının 12,5 olduğu görülmüştür (274). Dacou-Voutetakis ve ark.nın yürüttüğü ve 1998’de Pediatrics’te yayınlanan bir çalışmada, 123 TS’lu olgunun dahil edildiği bu çalışmada 82 olguya BH tedavisi verilmiş, 41 olgu aileleri veya kendilerinin isteği ile BH tedavisini reddetmiş, bu grup da kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. BH tedavisi alan olguların ortalama tedavi başlama yaşı $11,5 \pm 2,5$ olarak kaydedilmiştir. Çalışmanın sonucunda BH tedavisinin tedavi alan olgularda kontrol grubuna göre yıllık büyüme hızını belirgin şekilde arttırdığı ancak iki grup arasında final boy açısından anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır (161). Çalışmamızda ortalama BH tedavisi başlama yaşının $10,75 \pm 3,69$ yıl olarak bulundu ve bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Türkiye’de TS’lu kız çocuklarında BH tedavisine başlama yaşı yıllara göre daha da gerileme eğilimindedir. Bu gelişmelerin, Türkiye’de çocuk endokrinolog sayısının artması ve boy kısalığı olan hastaların üst merkeze daha sık yönlendirilmesi, çocuk doktorlarına, aile hekimlerine ve çocuk endokrinologlara sürekli verilen eğitim sayesinde olduğunu düşünmekteyiz.

Büyüme hormonu başlanma yaşıyla hastaların boy uzunluğu spearman korelasyon analizi ile karşılaştırıldığında korelasyon katsayısı R: -0,28 ve p: 0,091 olduğu görüldü ve aralarında anlamlı korelasyon görülmedi. Bu p değeri BH başlama yaşı ile boy kazanımı arasında zayıf bir negatif ilişki olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda Δ Boy SDS (BH tedavi bitimindeki boy SDS’si ile BH tedavisi başlangıcındaki boy SDS’sinin farkı, indirekt olarak final boy kazancını göstermektedir.) ile BH başlama yaşı arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur ($p=0,48$). Özetle, boy SDS ile büyüme hormonu başlama yaşı arasında çok zayıf bir negatif ilişki var ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bulgularımız, erken yaşta BH başlanmasının boy kazanımı üzerinde olumlu etkisi olduğunu gösteren diğer

alışmaları desteklememektedir. BH tedavisinin final boy üzerinde etkisi olmadığını gösteren çalışmalar incelendiğinde, neredeyse tümünde ortalama tedavi başlama yaşının puberteye yakın yaşlar olduğu görülmektedir. Çalışmamızın literatürü desteklememesinin birçok nedeni olabilir. Bunlar; küçük örneklem büyüklüğü, tedavi süresinin kısa olması, genetik yapısı, beslenme durumu ve çevresel faktörler, hastaların tedaviye uyumsuzluğu ve kısa takip süresi gibi nedenler olabilir.

Olgularımızın BH tedavisi başlangıcında ortalama boy SDS'sinin $-3,62 \pm 1,59$ olduğu bulunmuştur. 2002'de Quigley ve ark.nın yayınladığı çalışmada başlangıç boy SDS'si ve tedavi bitiminde Δ boy SDS istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde pozitif yönde korele bulunmuştur. Bir diğer deyişle başlangıçta daha uzun olan olguların tedavi bitiminde boy SDS kazanımları daha fazla olmuştur (265). 1995'te Van den Broeck ve ark. tarafından yayınlanan uluslararası bir çalışmada final boy ile BH tedavisi başındaki boy arasında ciddi düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (275). Pasquino ve ark. tarafından 2005'te yayınlanan bir çalışmada ise final boylarına ulaşana kadar izlenen BH tedavisi almış 60 TS'lu olgunun verileri incelenmiş, BH tedavisi başındaki boy ile final boyun pozitif yönde korelasyon gösterdiği görülmüştür (276). Bu konudaki en güncel çalışmalardan biri olan Anh ve ark.'ın çalışmaları 2019 yılında yayınlanmış, incelenen 73 TS'lu olgunun final boylarını etkileyen en önemli faktörlerden birinin BH tedavisi başlangıcındaki boy olduğu gösterilmiştir (277). Çalışmamızın sonuçları incelenecek olur ise olgularımızın BH başlangıcında boylarının bazı bağımlı değişkenler (Δ Boy SDS, final boy SDS) ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif yönde korele olduğu görülmüştür. Bir diğer deyişle, tedavi başlangıcında daha uzun olan olguların, tedavi boyunca boy SDS değişimleri daha belirgin ve sonuç olarak final boyları da daha uzun izlenmektedir. Sonuç olarak, çalışmamız literatürdeki benzer çalışmaları destekler niteliktedir.

Olgularımızın BH tedavisi bitiminde ortalama boy SDS'si $-1,79 \pm 1,08$ SDS olarak bulunmuştur. Tedavisi boyunca olguların boylarında Δ Boy SDS'nin $1,83 \pm 1,95$ SDS olduğu gözlenmiştir. Quigley ve ark.'nın çalışmalarında 99 TS'lu BH tedavisi verilen olgunun tedavi kesimindeki boyları $148,7 \pm 6,1$ cm, TS spesifik referans çizelgelerine göre Δ Boy SDS'nin $1,3 \pm 0,6$ SDS olduğu saptanmıştır. Bu olguların ortama tedavi süreleri $5,5 \pm 1,8$ yıl olarak verilmiştir (157). Türkiye'de yapılan bir çalışmada BH tedavisi almış olan 46 TS'lu olgunun verileri geriye dönük olarak incelenmiş, final

boya ulaşan olguların (n=14) ortalama $2,7 \pm 1,2$ yıl tedavi aldıkları ve final boylarının $144,97 \pm 6,05$ cm olduğu verisi paylaşılmıştır (278). Olgularımızın final boyları değerlendirildiğinde literatür ile uyumlu olduğunu görmekteyiz. Bereket ve ark.'nın yayınlamış oldukları çalışmada BH tedavisi almayan TS'lu olguların final boyları $141,6 \pm 7,0$ cm olarak verilmiştir (207). Bizim çalışmamızda BH tedavisi ile belirgin bir boy kazancı olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda ortalama BH tedavi süresinin $5,48 \pm 2,31$ yıl olduğu görülmüştür. Toplam tedavi süresi ile boy kazanımı arasındaki fark da birçok çalışmada incelenmiştir. Bizim çalışmamızda boy kazanımı ile BH tedavi süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Soriano-Guillen ve ark.'ın çalışmasında final boyu en çok etkileyen iki faktör BH tedavisinin başlangıç yaşı ve toplam tedavi süresi olarak görülmüştür (279). Ranke ve ark.'ın 2002'de yayınlamış oldukları çalışmada ortalama BH tedavi süresi 4,5 yıl olarak saptanmıştır. Toplam tedavi süresi Δ Boy SDS ile pozitif yönde korele iken final boy (cm) ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (280). Plotnick ve ark.'ın 1998'de sonuçlarını Pediatrics'te yayınladıkları çalışmalarında BH tedavisi süresince Δ Boy SDS'yi etkileyen en önemli faktörün toplam tedavi süresi olduğu bulunmuştur (281). Hochberg ve Zadik'in çalışmalarında ise boy kazanımı ile BH tedavi süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (282). Çalışmamızın sonuçları BH tedavi süresi ile final boy veya boy kazancı arasında pozitif bir ilişki olduğunu savunan çalışmaları desteklememektedir. Toplam tedavi süresi BH tedavisinin başlangıç yaşı ile yakın ilişkili olduğundan bu iki parametrenin eş zamanlı değerlendirilmesi uygun olacağı düşünülmektedir. Prepubertal yaşlarda daha uzun süre BH tedavisi alan olguların final boylarının daha uzun olacağı yönünde yaygın bir kanı mevcuttur. Bu konuda her iki parametrenin birlikte değerlendirildiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. BH tedavisini çocuklukta erken başlatmak, yaşa uygun lineer büyümeyi optimize etmek ve hastanın önceliklerine dayalı olarak ergenlik indüksiyonuna izin vermek, büyümeyi optimal ergenlik zamanlaması ile dengelemek için zamanında tanı gereklidir (283).

Bizim çalışmamızda nihai boya ulaşan hastalar içinde BH alan 37 hastanın boy ortalaması $153,56 \pm 5,56$ cm ve ortalama boy SDS'si $-1,62 \pm 0,95$ olarak hesaplandı. Nihai boya ulaşan ancak BH tedavisi almayan 12 hastanın boy ortalaması $148,2 \pm 8,75$ cm ve ortalama SDS'si $-2,54 \pm 1,46$ idi. Çalışmamızda büyüme hormonu alan ve

almayan olguların nihai boy SDS değerleri independent sample T test ile değerlendirildi, P-değeri: 0,059 saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak, p-değerinin 0.059 gibi sınırda bir değer olması, daha fazla hasta üzerinde yapılacak bir testte anlamlı sonuçlar elde edilebileceğine düşündürdü. Hastalarımızın final boyları literatür ile karşılaştırıldığında nihai boy ve nihai boy SDS'leri düşük saptanmıştır. Bulgularımızın literatürle uyumlu olmaması, tedaviye başlama yaşı, tedaviye uyum, hasta popülasyonumuzun özellikleri, tedavi protokolleri veya ek tıbbi sorunlar gibi birçok faktörden kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda BH tedavisine erken ve geç başlayan hastalar boy SDS kazanımı açısından Mann-Whitney U testi ile analiz edildi, ancak yapılan analizde ($p = 0,363$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda karyotip gruplarına göre nihai boy uzunlukları ve nihai boy SDS değerleri Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen olguların %16,9'unun ($n=11$) spontan puberteye girdikleri görüldü. Spontan puberteye giren olguların altı tanesinin (%54,5) mozaiksizmine sahip olduğu, dört tanesinin (%36,3) 45,X karyotipinde, 1 tanesinin (%9) 46,X,dup(Xq) karyotipine sahip olduğu görüldü. Çalışmamızdaki olguların hiçbirinde düzenli menarş görülmedi. Olgular karyotiplerine göre oransal olarak incelendiğinde 45,X karyotipine sahip 22 olgularımızın %18,1'inin (4/22), mozaik karyotipe sahip olgularımızın %18,1'inin (6/33) spontan puberteye girdikleri görüldü. Turner sendromlu hastaların %20-30'u spontan puberte bulguları gösterir, %2-5'inde ise spontan menstrüasyon ve gebelik görülebilir. Spontan puberte gelişen hastaların çoğunluğunu mozaiksizli olgular oluşturmaktadır (66). Haeusler ve ark.'ın çalışmasında 141 HRT verilmeyen TS'lu olgunun spontan pubertal gelişimi incelenmiş, tüm olguların %18,4'ünde ($n=26$) spontan puberte gelişimi gözlenmiştir. Karyotiplere göre incelendiğinde 45,X karyotipine sahip olguların %11,5'inde, diğer karyotiplere sahip olguların %32'sinde spontan puberte görüldüğü kaydedilmiştir (284). Pasquino ve ark.'ın geniş bir hasta serisi ile yaptıkları 1997'de yayınlanan çalışmalarına 12 yaşından büyük 522 TS'lu olgu dahil edilmiştir. 84 olguda (%16,1) spontan pubertal gelişim görüldüğü kaydedilmiş. 45,X karyotipine sahip olguların

%14'ünün, diğer karyotiplere sahip olguların %32'sinin spontan puberteye girdikleri görülmüştür. Bu sebeple ikinci bir X kromozomuna mozaik veya parsiyel de olarak sahip olmanın spontan puberte üzerinde olumlu etkisi olduğu yorumu araştırmacılar tarafından kaydedilmiştir (66). Çalışmamız 45,X karyotipli olguların spontan puberteye daha az girdiğini gösteren diğer çalışmaları destekler niteliktedir. Tüm olgular incelendiğinde gözlenen spontan puberte oranları da literatür ile uyumlu olarak görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen 65 olgunun 51 (%78,4)'ine pubertal gelişim basamaklarının yokluğu nedeniyle HRT uygulanmıştır. HRT verilen ve verilmeyen olgular arasında final boyda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı, bir diğer deyişle de indüklenen veya spontan puberte durumunun final boyu etkilemediği gösterilmiştir (285). Soriano-Guillen ve ark.'ın çalışmalarında da TS'lu olgularda final boyu etkileyen faktörler araştırılmış, indüklenen puberte grubunda HRT başlangıç yaşı ile final boy arasında bir korelasyon bulunmadığı gösterilmiştir (279). Çalışmamızda hormon replasman tedavisi (HRT) başlangıç yaşlarının güvenilir olmaması ve tedaviye devamlılığın sağlanamaması nedeniyle bu veriler üzerinde kesin analiz yapılamamıştır.

Olgularımızdan beşi evli olup, 46,X,i(Xp) karyotipine sahip bir olguda in vitro fertilizasyon (IVF) yöntemi ile gebelik sağlanmış, ancak bu gebelik abortus ile sonuçlanmıştır. Turner sendromunda spontan gebelik %2 ile 8 arasında görülebilir. Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada 480 Turner sendromlu hastanın 27'sinde (%5.6) spontan gebelik geliştiği ve 18 (%3.8) hastada gebeliğin sağlıklı bir şekilde sonlandığı bildirilmiştir (74). Spontan puberte ve fertilite komplet monozomili Turner sendromlu hastalardan ziyade 45,X/46,XX mozaizizm ve daha hafif fenotipi olan hastalarda beklenebilir. Turner Sendromlu kadınların yaklaşık %5-10'unu mozaik karyotipler oluşturur. Birçok fenotip X kromozomun kısa kolunun yokluğu (Xp) sonucu gelişirken, anormal menstrüasyon ve infertilite genellikle uzun kol (Xq) delesyonları ile ilişkilidir. Bu tür karyotiplerde bazı yumurtalık fonksiyonları korunmuş olabilir, bu da doğal ya da yardımcı gebelik imkanlarına olanak sağlayabilir. Ancak, bu tür karyotiplere sahip kadınlarda gebelik riskleri yüksektir ve özellikle abortus (düşük) ve gebelik komplikasyonları (preeklamps gibi) daha sık gözlenir. Turner Sendromlu kadınların büyük çoğunluğu infertilite sorunu yaşar, çünkü over rezervleri genellikle çok erken tükenir. Ancak bazı TS'lu kadınlarda mozaik karyotip

veya bazı özel karyotipler nedeniyle sınırlı da olsa yumurtalık fonksiyonu kalabilir ve bu kadınlar IVF gibi yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalabilirler. TS'lu kadınlarda IVF başarı oranları düşüktür ve gebeliklerin çoğu düşük ile sonuçlanabilir. Bunun temel nedeni over yetmezliği ve Turner Sendromu'nda görülen uterin yapısal anomaliler olabilir. Turner Sendromlu kadınlar gebelik sırasında yüksek riskli kabul edilir, çünkü kalp-damar komplikasyonları, hipertansiyon ve preeklampsisi gibi ciddi gebelik sorunları bu grupta sıkça görülür. Ayrıca düşük oranı yüksek olup, doğurganlık tedavisi gören kadınlar sürekli takip edilmelidir.

İzokromozom Xp (46,X,i(Xp)) Turner sendromunda görülen nadir karyotiplerden biridir ve X kromozomunun kısa kolunun (Xp) iki kopyası bulunurken uzun kolunun (Xq) kaybı ile uyumludur. İzokromozom Xp karyotipi, Turner sendromunun klasik tipine göre daha sık fenotipik bulgulara neden olabilir ve spontan puberte gelişimi bazı olgularda mümkündür. İzokromozom Xp olan değişen fenotip, Xq kaybına bağlı olarak gonadal disgenezi ve boy kısalığı gibi bulgularla ortaya çıkabilir. Bu grupta dismorfik bulgular (kısa boyun, kübitus valgus, düşük ense saç çizgisi) Turner sendromunun diğer formlarına kıyasla daha belirgin görülebilir. İzokromozom Xp karyotipine sahip olgularda spontan puberte görülme sıklığı düşüktür. Çalışmamızda, bu karyotipe sahip 2 olgu incelenmiş ve her iki olguda da primer amenore, belirgin dismorfik bulgular (kısa boyun, kübitus valgus) ve puberte gelişim bozuklukları gözlenmiştir. Pubertal indüksiyon ile puberte gelişimi sağlanmış ve yetişkin boy uzunlukları sırasıyla 155 cm (-1,35 SDS) ve 168 cm (0,87 SDS) olarak saptanmıştır. Literatürde, bu karyotipe sahip olgularda endokrin problemlerin daha sık gözlemlendiği belirtilmektedir.

X kromozomunun kısa kolunun silinmesi (Xp delesyonu), Turner sendromu olgularında nadir görülen bir yapısal anomali türüdür. Bu karyotipe sahip hastalarda, Xp kısa kolunda gen kaybı sonucu fenotipik olarak klasik Turner sendromuna benzeyen bulgular ortaya çıkabilir. Xp delesyonu genellikle cinsiyet gelişim bozuklukları, boy kısalığı ve dismorfik bulgularla ilişkilidir. Kısa boyun, cubitus valgus, düşük ense saç çizgisi, yelken göğüs ve pigmente nevüs gibi dismorfik özellikler sıklıkla görülebilir. Xp kısa kolunun silinmesi, Turner sendromunun diğer karyotiplerine kıyasla daha ağır büyüme geriliği ve cinsel gelişim bozuklukları ile ilişkilidir. Bu durum, genellikle büyüme hormonu tedavisi ve pubertal indüksiyon

tedavisi gerektirebilir. Xp delesyonuna sahip Turner sendromlu hastalarda, kardiyovasküler anomaliler (örneğin, aort koarktasyonu, biküspit aort kapağı), endokrin olarak hipotiroidi ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklar bu grupta daha yaygındır. Xp delesyonu olan hastalarda gonadal disgenezi daha sık görülür ve bu hastalar genellikle primer amenore ile başvururlar. Spontan pubertal gelişim genellikle gözlenmez ve pubertal indüksiyon tedavisi sıklıkla gereklidir. Bu hastalarda erişkin boy hedefi, Turner sendromunun diğer karyotiplerine göre daha düşük olabilir. Çalışmamızda X kromozomunun kısa kolunun kaybı (46,X,del(Xp)) ile karakterize olan 2 olgu yer almaktadır. Bu karyotip nadir bir Turner sendromu varyantı olup, olgularda boy kısalığı, cinsiyet gelişim bozuklukları ve dismorfik bulgular gözlenmiştir. Her iki olgu da pubertal gelişim göstermemiş ve pubertal indüksiyon tedavisi uygulanmıştır. Literatürde Xp delesyonu olan hastalarda kardiyovasküler anomaliler ve endokrin bozukluklar daha sık gözlenmekte olup, spontan puberte olasılığı düşüktür. Tedavi gereksinimleri açısından büyüme hormonu ve hormon replasman tedavisi bu grup hastalarda önemlidir. Çalışmamızda del(Xp) karyotipine sahip olgularda konjenital kalp hastalığı saptanmamıştır. Her iki olgu da BH tedavisi almış olup, bir olguda spontan puberte gelişmiş ancak düzensiz seyretmiştir. Bu nedenle, her iki olguya da HRT uygulanmıştır. Nihai boy uzunlukları sırasıyla 157 cm (-0,99 SDS) ve 157 cm (-0,98 SDS) olarak kaydedilmiştir.

46,X,dup(Xq), Turner sendromunda nadir görülen bir yapısal karyotip değişikliğidir ve X kromozomunun uzun kolundaki bir kısmın (Xq) duplikasyonu ile karakterizedir. Bu tür karyotip değişiklikleri, Turner sendromu fenotipinin hafif formlarıyla ilişkilendirilebilir. Genellikle boy kısalığı, hafif dismorfik özellikler ve minimal gonadal disgenezi ile ortaya çıkar. X kromozomunun uzun kolundaki genlerin tekrarlanması, Turner sendromunun diğer varyantlarından farklı olarak spontan puberte gelişimini destekleyebilir ve bu hastalarda cinsel gelişim bozuklukları daha hafif seyredebilir. Xq duplikasyonu olan hastalarda, fenotipik bulgular genellikle normal Turner sendromu olgularından daha hafif olabilir. Hafif boy kısalığı ve minimal cinsel gelişim bozuklukları ile tanı konulabilir. Genetik materyal fazlalığı nedeniyle Xq duplikasyonu olan hastalarda bazı gelişimsel gerilikler ve öğrenme güçlükleri de bildirilebilmektedir. Tedavi gereksinimi açısından, bu hastalar genellikle büyüme hormonu tedavisi veya pubertal indüksiyon gerektirmezler, ancak cinsel

gelişimin yakından izlenmesi önemlidir. Xq duplikasyonu olan Turner sendromlu hastalarda, kardiyovasküler anomaliler daha az sıklıkla görülmekle birlikte, bu risk tamamen ortadan kalkmaz. Endokrin bozukluklar (örneğin, hipotiroidi veya metabolik sendrom) bu grupta diğer Turner sendromu karyotiplerine göre daha düşük oranda görülebilir. Xq duplikasyonuna sahip Turner sendromlu hastalarda fenotipik özellikler genellikle hafif seyredebilir ve spontan puberte görülme olasılığı yüksektir. Bu hastalarda dismorfik bulgular (örneğin, kısa boyun, cubitus valgus) gözlenebilir, ancak gonadal gelişim üzerindeki etkileri daha minimal düzeyde olabilir. Çalışmamızda X kromozomunun uzun kolundaki duplikasyon [46,X,dup(Xq)] ile karakterize olan bir olgu yer almaktadır. Bu karyotip nadir bir Turner sendromu varyantı olup, olguda hafif boy kısalığı, cinsel gelişim bozuklukları ve dismorfik bulgular gözlenmiştir. Literatürde Xq duplikasyonu olan hastalarda kardiyovasküler anomaliler ve endokrin bozuklukların daha az sıklıkla gözlemlendiği ve spontan pubertenin daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Tedavi gereksinimleri açısından bu tür olgular, diğer Turner sendromu karyotiplerinden farklı bir izlem protokolü gerektirebilir.

46,X,dup(Xq) karyotipine sahip olan olgumuzun fenotipi, literatürde tanımlanan diğer Xq duplikasyon vakalarından farklıdır. Literatürde Xq duplikasyonu olan hastalarda genellikle hafif boy kısalığı ve minimal gonadal disgenezi bildirilmesine rağmen, çalışmamızdaki olguda daha belirgin boy kısalığı (-3,29 SDS) ve puberte gelişim bozuklukları gözlenmiştir. Bu uyumsuzluğun nedeni, Xq uzun kolundaki duplikasyonun farklı gen bölgelerini kapsamasına veya epigenetik faktörlere bağlı olabilir. Ayrıca, olgumuzda hipotiroidi ve insülin direnci gibi ek endokrin bozuklukların varlığı, fenotipin ağırlaşmasına yol açmış olabilir. Bu bulgular, Turner sendromunda aynı karyotip varyantının farklı klinik etkiler gösterebileceğini ve bireysel genetik özelliklerin dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Triple X sendromu (47,XXX) gibi X kromozomunun fazladan bir kopyasına sahip olgular ise, çoğunlukla hafif fenotipik bulgularla seyreder ve sıklıkla rastlantısal olarak saptanır. Bu hastalarda hafif öğrenme güçlükleri, davranışsal sorunlar ve bazen hafif boy kısalığı gözlenebilir. Bizim 47,XXX karyotipine sahip olgumuz hafif boy kısalığı ve fizik muayenede üçgen yüz ve hipotonisite bulunması üzerine genetik olarak tetkik edilmiş ve 4 aylıkken tanı almıştır. Hastanın kliniğine epilepsi ve konjenital hipotiroidi bulguları da eşlik ediyordu. Turner sendromundan farklı olarak, bu

hastalarda genellikle normal cinsel gelişim ve fertilite korunmuştur. Triple X sendromunun seyri ve klinik yönetimi, Turner sendromu ile karşılaştırıldığında genellikle daha az müdahale gerektirir.



6. SONUÇ

Bu çalışmada X kromozom anomalilerine sahip 65 hasta; demografik, klinik, labaratuvar, genetik ve büyüme hormon tedavisine yanıtları açısından detaylı bir şekilde değerlendirilmiştir. Olgularımızın tanı yaşlarının ortalaması $11,02 \pm 5,08$ yıl olup Türkiye ortalamasına yakın, uluslararası kaynaklara göre daha geç olduğu görüldü. Olguların büyüme hormonu tedavisi başlama yaşlarının ortalaması $10,75 \pm 3,69$ yıl olarak saptanmıştır ve bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Bulgularımız, literatürde bildirilen sonuçlarla genel olarak uyum göstermekte olup, Mozaik turner, Monozomi X ve İzokromozom Xq gibi anomalilerin en sık görülen karyotipler arasında yer aldığı gözlemlenmiştir.

Bizim çalışmamızda hastaların karyotip analizlileri incelendiğinde en sık görülen karyotip sırasıyla %52,3 Mozaik Turner, %32,3 Monozomi X, %6,1 izokromozom Xq karyotipler olarak saptanmıştır. Çalışmamızda tespit edilen yüksek mozaik oranı, literatürde sunulan oranlardan daha yüksek olarak saptanmıştır. Monozomi X vakalarında daha ciddi klinik bulguların varlığı dikkat çekmiş, bu gruptaki hastaların kardiyovasküler ve renal komplikasyonlar açısından yüksek risk taşıdığı belirlenmiştir.

Bizim çalışmamızda tüm karyotip gruplarında başvuru şikayetleri ele alındığında en sık %69,2 boy kısalığı, %15,3 primer amenore, %9,2 dismorfik bulgular olduğu görülmüştür. Boy kısalığı literatüre bakıldığında en sık başvuru sebebi olarak görülmüştür.

Çalışmamızda olguların anne yaşı yaşı ortalaması 26,9 olarak hesaplandı. Karyotip gruplarına göre de değerlendirildiğinde belirgin fark saptanmamıştır. Çalışmamızda ileri gebelik yaşı ile Turner sendromu arasında net bir bağlantı saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda fenotipik özellikler incelendiğinde en sık gözlenen bulgu %70,5 kısa boyun deformitesi, %63,2 düşük ense saç çizgisi ve 4. metakarp kısalığı, %51,4 cubitus valgus deformitesi, %47 ayırık meme başı deformitesi, %33,8 yele boyun, %25 yüksek damak idi ve çalışmamız literatür ile tam uyumlu saptanmadı.

Bizim çalışmamızda olguların %27,6'sında (n=18) kardiyak patoloji saptanmıştır. Kardiyak patoloji saptanan olguların %61'i 45,X karyotipine sahipti. Monozomi X olgularında daha sık kardiyak patolojinin eşlik ettiği saptanmıştır. En sık gözlenen

kardiyovasküler patolojiler %38,8 hastada aort kapak patolojileri idi ve sırayla %27,7 mitral ve triküspit kapak patolojileri, %22,2 ASD izledi.

Çalışmamızda üriner sistem anomalilerinin görülme oranı %13,8 olup, gözlenen renal patolojiler en sık %6,1 at nalı böbrek, %4,6 hidronefroz, %3,0 böbrek agenezisi anomalileridir. Üriner sistem anomalileri karyotip gruplarına göre değerlendirildiğinde belirgin fark saptanmamıştır. Olgularımızda saptanan üriner sistem anomali sıklığı literatürden daha düşük olduğu gözlemlendi.

Gastrointestinal sistemi etkileyen en sık patoloji olguların %16,9'unda izole karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptandı, %10,7'sinde organomegali, %6,1'inde hepatosteatoz tespit edildi.

Otoimmünite sıklığı çalışmamızda %27,6 (n=18) olarak saptanmıştır. Çalışmamız eşlik eden otoimmün hastalıklar açısından değerlendirildiğinde en sık hipotiroidi (%20) saptanmıştır. Vitiligo, Tip1 DM, Çölyak Hastalığı, Juvenil Romatoid Artrit ve Sistemik Lupus Eritematozis birer vakada saptandı. Bu vakalar karyotip grupları açısından farklı gruplarda saptadığı için otoimmünite ile karyotip grubu arasında ilişki saptanmadı. Çalışmamızın bulguları, Turner sendromlu bireylerde otoimmün hastalıkların daha sık görüldüğünü vurgulayan literatür ile büyük ölçüde uyumludur.

Bizim çalışmamızda olguların % 20'sinde çeşitli derecelerde işitme kaybı saptandı. Amerikan Pediatri Akademisi Genetik Komitesi tarafından önerildiği gibi, orta kulak hastalığını tespit etmek ve sekelleri önlemek için Turner sendromlu çocukların erken çocukluk döneminde dikkatli takibi gereklidir.

Çalışmamızda %18,4 (n=12) hastada kırma kusuru, %9,2 (n=6) hastada strabismus, %1,5 (n=1) hastada katarakt saptandı. Çalışmamızda göz bulguları literatüre göre daha az sıklıkla saptanmıştır.

Çalışmamızda, olguların 16'sında (%24,6) zihinsel gerilik saptanmıştır. Bu grupta 10 olgu 45,X, dört olgu 45,X/46,X,r(X) ve iki olgu 45,X/46,X,i(Xq) karyotipine sahipti. Çalışmamızda, zihinsel yetersizlik, monozomi X ve mozaik ring X kromozomu karyotipine sahip olgularda daha sık gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda ortalama BH tedavisi başlama yaşının $10,75 \pm 3,69$ yıl olarak bulundu ve bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Tedaviye başlama yaşının

final boy üzerindeki etkisi tartışılmakla birlikte, güncel kanıtlar tedavinin erken başlamasının daha olumlu sonuçlar verdiğini desteklemektedir. Erken tanı ve farkındalığın artması ile büyüme hormonu tedavisinin daha erken başlanması beklenmektedir.

Olgularımızın BH tedavisi başlangıcında ortalama boy SDS'sinin $-3,62 \pm 1,59$ ve BH tedavisi bitiminde ortalama boy SDS'si $-1,79 \pm 1,08$ SDS olarak bulunmuştur. Tedavisi boyunca olguların boylarında Δ Boy SDS'nin $1,83 \pm 1,95$ SDS olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda BH tedavisi ile belirgin bir boy kazancı olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda ortalama BH tedavi süresinin $5,48 \pm 2,31$ yıl olduğu görülmüştür. Çalışmamızın sonuçları BH tedavi süresi ile final boy veya boy kazancı arasında pozitif bir ilişki olduğunu savunan çalışmaları desteklememektedir.

Bizim çalışmamızda nihai boya ulaşan hastalar içinde BH alan 37 hastanın boy ortalaması $153,56 \pm 5,56$ cm ve ortalama boy SDS'si $-1,62 \pm 0,95$ olarak hesaplandı. Nihai boya ulaşan ancak BH tedavisi almayan 12 hastanın boy ortalaması $148,2 \pm 8,75$ cm ve ortalama SDS'si $-2,54 \pm 1,46$ idi. Hastalarımızın final boyları literatür ile karşılaştırıldığında nihai boy ve nihai boy SDS'leri düşük saptanmıştır. Bulgularımızın literatürle uyumlu olmaması, tedaviye başlama yaşı, tedaviye uyum, hasta popülasyonumuzun özellikleri, tedavi protokolleri veya ek tıbbi sorunlar gibi birçok faktörden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda BH tedavisine erken ve geç başlayan hastalar boy SDS kazanımı açısından değerlendirilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda karyotip gruplarına göre nihai boy uzunlukları ve nihai boy SDS değerleri gruplar arasında değerlendirildiğinde anlamlı bir fark olmadığını saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen olguların %16,9'unun ($n=11$) spontan puberteye girdikleri görüldü. Olgular karyotiplerine göre oransal olarak incelendiğinde 45,X karyotipine sahip 22 olgularımızın %18,1'inin (4/22), mozaik karyotipe sahip olgularımızın %18,1'inin (6/33) spontan puberteye girdikleri görüldü. Monozomi X ve mozaik form arasında spontan püberte açısından fark saptanmadı. Tüm olgular incelendiğinde gözlenen spontan puberte oranları da literatür ile uyumlu olarak görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen 65 olgunun 51 (%78,4)'ine pubertal gelişim basamaklarının yokluğu nedeniyle HRT uygulanmıştır. Çalışmamızda hormon replasman tedavisi (HRT) başlangıç yaşlarının güvenilir olmaması ve tedaviye devamlılığın sağlanamaması nedeniyle bu veriler üzerinde kesin analiz yapılamamıştır.

Çalışmamızda Turner sendromu (TS) ve diğer X kromozom anomalilerinin klinik yelpazesinin geniş olduğu, bu anomalilere sahip bireylerde dismorfik özellikler, büyüme geriliği ve kardiyovasküler anormalliklerin yaygın olarak görüldüğü vurgulanmıştır. TS'lu hastalarda büyüme hormonu tedavisi ile anlamlı bir boy kazanımı gözlenmiş olup, tedavi süresi ve başlangıç boyu gibi faktörlerin tedavi başarısını etkileyen önemli değişkenler olduğu görülmüştür. Ayrıca pubertal indüksiyon ve hormon replasman tedavisi (HRT) ile pubertenin başarılı bir şekilde taklit edilebildiği ve hastaların yaşam kalitesini olumlu etkilediği saptanmıştır.

Bu çalışma, X kromozom anomalilerinin tanı ve yönetiminde multidisipliner bir yaklaşımın gerekliliğini vurgulamakta olup, bireysel genetik farklılıkların dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Gelecekte daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak çalışmalar, bu hastalıkların patogenezi ve klinik seyri hakkında daha derinlemesine bilgi sağlayacak ve tedavi süreçlerinin optimize edilmesine katkıda bulunacaktır. Özellikle nadir görülen karyotip varyantlarının klinik sonuçları üzerinde yapılacak ileri çalışmalar, bu hastaların uzun vadeli izlem ve tedavi stratejilerini belirlemek için faydalı olacaktır.

Hastaların fenotipik çeşitlilikleri ve klinik bulguları arasındaki ilişki, kişiselleştirilmiş tıbbi yaklaşımların geliştirilmesi gerektiğini bir kez daha göstermektedir. Turner Sendromlu bireylerin takibi özgülleşmiş bir mutidiscipliner ekip ile yapılabilir. Ekip genetik uzmanı, endokrinoloji uzmanı, çocuk ergen ruh sağlığı uzmanı, gelişimsel pediatri uzmanı, psikolog, konuşma ve dil uzmanı, ergoterapist, diyetisyen ve sosyal çalışma uzmanını içermelidir.

7. KAYNAKÇA

1. Nielsen J, Wohler M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Århus, Denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1990;26(4):209-23.
2. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3897-902.
3. Herlihy AS, Halliday JL, Cock ML, McLachlan RI. The prevalence and diagnosis rates of Klinefelter syndrome: an Australian comparison. *Med J Aust.* 2011;194(1):24-8.
4. Stochholm K, Juul S, Gravholt CH. Diagnosis and mortality in 47,XYY persons: a registry study. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:15.
5. Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:8.
6. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Århus, Denmark. *Hum Genet.* 1991;87(1):81-3.
7. Maeda T, Ohno M, Matsunobu A, Yoshihara K, Yabe N. A cytogenetic survey of 14,835 consecutive liveborns. *Jinrui Idengaku Zasshi.* 1991;36(1):117-29.
8. Bondy CA, Group TSCS. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007;92(1):10-25.
9. Cockwell A, MacKenzie M, Youngs S, Jacobs P. A cytogenetic and molecular study of a series of 45, X fetuses and their parents. *Journal of medical genetics.* 1991;28(3):151-5.
10. Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Århus, Denmark. *Human genetics.* 1991;87:81-3.
11. Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genetics in Medicine.* 2010;12(1):52-5.
12. Mathur A, Stekol L, Schatz D, MacLaren N, Scott M, Lippe B. The parental origin of the single X chromosome in Turner syndrome: lack of correlation with parental age or clinical phenotype. *American journal of human genetics.* 1991;48(4):682.
13. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine E-Book: Thompson & Thompson Genetics in Medicine E-Book: Elsevier Health Sciences; 2015.*
14. Säwendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr.* 2000;137(4):455-9.

15. Lunding SA, Aksglaede L, Anderson RA, Main KM, Juul A, Hagen CP, et al. AMH as Predictor of Premature Ovarian Insufficiency: A Longitudinal Study of 120 Turner Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(7):E1030-8.
16. Bilge I, Kayserili H, Emre S, Nayir A, Sirin A, Tukul T, et al. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(12):1111-4.
17. Mortensen KH, Young L, De Backer J, Silberbach M, Collins RT, Duijnhouwer AL, et al. Cardiovascular imaging in Turner syndrome: state-of-the-art practice across the lifespan. *Heart*. 2018;104(22):1823-31.
18. Rimoin D, Connor J, Pyeritz R, Emery A, Ellis JA, Reid E, et al. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics (3rd edn). *Trends in Genetics*. 1997;13(7):290-.
19. EB H. Prevalence, risks and recurrence. Prenatal diagnosis and screening. 1992;351-92.
20. Wilson MG, Lin MS, Fujimoto A, Herbert W, Kaplan FM. Chromosome mosaicism in 6,000 amniocenteses. *Am J Med Genet*. 1989;32(4):506-13.
21. Koeberl DD, McGillivray B, Sybert VP. Prenatal diagnosis of 45,X/46,XX mosaicism and 45,X: implications for postnatal outcome. *Am J Hum Genet*. 1995;57(3):661-6.
22. Sarkar R, Marimuthu KM. Association between the degree of mosaicism and the severity of syndrome in Turner mosaics and Klinefelter mosaics. *Clin Genet*. 1983;24(6):420-8.
23. Homer L, Le Martelot MT, Morel F, Amice V, Kerlan V, Collet M, et al. 45,X/46,XX mosaicism below 30% of aneuploidy: clinical implications in adult women from a reproductive medicine unit. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(3):617-23.
24. Altincik A, Çatli G, Demir K, Abaci A, Bora E, Erçal D, et al. A Rare Karyotype of Turner Syndrome: 45. X/47. XXX. *Güncel Pediatri*. 2014;12(1).
25. Marzuki NS, Anggaratri HW, Suciati LP, Ambarwati DD, Paramayuda C, Kartapradja H, et al. Diversity of sex chromosome abnormalities in a cohort of 95 Indonesian patients with monosomy X. *Molecular Cytogenetics*. 2011;4:1-7.
26. Lau NM, Huang JYJ, MacDonald S, Elizur S, Gidoni Y, Holzer H, et al. Feasibility of fertility preservation in young females with Turner syndrome. *Reproductive biomedicine online*. 2009;18(2):290-5.
27. Kleczkowska A, Dmoch E, Kubien E, Fryns J, Van den Berghe H. Cytogenetic findings in a consecutive series of 478 patients with Turner syndrome. The Leuven experience 1965-1989. *Genetic counseling (Geneva, Switzerland)*. 1990;1(3-4):227-33.
28. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *European journal of endocrinology*. 2017;177(3):G1-G70.

29. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*. 1938;23(5):566-74.
30. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *European journal of endocrinology*. 2004;151(6):657-87.
31. Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ, Bryant CG, Davenport ML, Quigley CA. Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life. *Pediatrics*. 2004;114(3):640-4.
32. Romero S, Geiersbach K, Paxton C, Rose N, Schisterman E, Branch D, et al. Differentiation of genetic abnormalities in early pregnancy loss. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015;45(1):89-94.
33. Başaran N. Tıbbi genetik: ders kitabı: Anadolu Üniversitesi; 1984.
34. Abramowitz LK, Olivier-Van Stichelen S, Hanover JA. Chromosome imbalance as a driver of sex disparity in disease. *Journal of genomics*. 2014;2:77.
35. Dattani MT, Brook CG. *Brook's clinical pediatric endocrinology*: John Wiley & Sons; 2019.
36. Papp C, Beke A, Mezei G, Szigeti Z, Bán Z, Papp Z. Prenatal diagnosis of Turner syndrome: report on 69 cases. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2006;25(6):711-7.
37. Alpman A, Cogulu O, Akgul M, Ataman Arıkan E, Durmaz B, Karaca E, et al. Prenatally diagnosed Turner syndrome and cystic hygroma: incidence and reasons for referrals. *Fetal diagnosis and therapy*. 2009;25(1):58-61.
38. Viuff MH, Stochholm K, Uldbjerg N, Nielsen BB, Group DFMS, Gravholt CH. Only a minority of sex chromosome abnormalities are detected by a national prenatal screening program for Down syndrome. *Human Reproduction*. 2015;30(10):2419-26.
39. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Højbjerg Gravholt C. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(10):3897-902.
40. Elsheikh M, Dunger D, Conway G, Wass J. Turner's syndrome in adulthood. *Endocrine reviews*. 2002;23(1):120-40.
41. Zinman B, Kabiawu S, Moross T, Berg J, Lupmanis A, Markovic V, et al. Endocrine, cytogenetic and psychometric features of patients with X-isochromosome 46, X, i (Xq) Turner's syndrome: a preliminary study in nine patients. *Clinical and Investigative medicine Medecine Clinique et Experimentale*. 1984;7(3):135-41.
42. Frias JL, Davenport ML, Genetics Co, Endocrinology So. Health supervision for children with Turner syndrome. *Pediatrics*. 2003;111(3):692-702.
43. Massa GG, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of parental height. *Pediatrics*. 1991;88(6):1148-52.
44. Hall JG, Gilchrist DM. Turner syndrome and its variants. *Pediatric Clinics of North America*. 1990;37(6):1421-40.

45. Sylvén L, Hagenfeldt K, Brøndum-Nielsen K, von Schoultz B. Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment and social life. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1991;125(4):359-65.
46. Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CC, Verhaak CM, Netea-Maier RT, Otten BJ, et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):E1517-26.
47. Noordman I, Duijnhouwer A, Kapusta L, Kempers M, Roeleveld N, Schokking M, et al. Phenotype in girls and women with Turner syndrome: Association between dysmorphic features, karyotype and cardio-aortic malformations. *European journal of medical genetics*. 2018;61(6):301-6.
48. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, Group UKCC. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(12):4735-42.
49. Viuff MH, Berglund A, Juul S, Andersen NH, Stochholm K, Gravholt CH. Sex hormone replacement therapy in Turner syndrome: impact on morbidity and mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(2):468-78.
50. Ranke MB, Grauer ML. Adult height in Turner syndrome: results of a multinational survey 1993. *Horm Res*. 1994;42(3):90-4.
51. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nature genetics*. 1997;16(1):54-63.
52. Ellison JW, Wardak Z, Young MF, Gehron Robey P, Laig-Webster M, Chiong W. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. *Human molecular genetics*. 1997;6(8):1341-7.
53. Marchini A, Ogata T, Rappold GA. A track record on SHOX: from basic research to complex models and therapy. *Endocrine Reviews*. 2016;37(4):417-48.
54. Fukami M, Seki A, Ogata T. SHOX haploinsufficiency as a cause of syndromic and nonsyndromic short stature. *Molecular Syndromology*. 2016;7(1):3-11.
55. Hoffmann S, Roeth R, Diebold S, Gogel J, Hassel D, Just S, et al. Identification and tissue-specific characterization of novel SHOX-regulated genes in zebrafish highlights SOX family members among other genes. *Frontiers in Genetics*. 2021;12:688808.
56. Liu Y, Shen S, Yan Z, Yan L, Ding H, Wang A, et al. Expression characteristics and their functional role of IGFBP gene family in pan-cancer. *BMC cancer*. 2023;23(1):371.
57. Davenport ML, Punyasavatsut N, Stewart PW, Gunther DF, Säwendahl L, Sybert VP. Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome. *Hormone Research*. 2002;57(5-6):157-64.

58. Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen ZJ. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update*. 2015;21(6):787-808.
59. Dabrowski E, Johnson EK, Patel V, Hsu Y, Davis S, Goetsch AL, et al. Turner Syndrome with Y Chromosome: Spontaneous Thelarche, Menarche, and Risk of Malignancy. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020;33(1):10-4.
60. Kumar A, Banerjee A, Singh D, Thakur G, Kasarpalkar N, Gavali S, et al. Estradiol: a steroid with multiple facets. *Hormone and Metabolic Research*. 2018;50(05):359-74.
61. Schumacher M, Guennoun R, Ghoumari A, Massaad C, Robert F, El-Etr M, et al. Novel perspectives for progesterone in hormone replacement therapy, with special reference to the nervous system. *Endocrine reviews*. 2007;28(4):387-439.
62. Islam MS, Afrin S, Jones SI, Segars J. Selective progesterone receptor modulators—mechanisms and therapeutic utility. *Endocrine Reviews*. 2020;41(5):bnaa012.
63. Hagen CP, Main KM, Kjaergaard S, Juul A. FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype: longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty. *Human reproduction*. 2010;25(12):3134-41.
64. Schleedoorn M, van der Velden J, Braat D, Beerendonk I, van Golde R, Peek R, et al. TurnerFertility trial: PROTOCOL for an observational cohort study to describe the efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation in females with Turner syndrome. *BMJ open*. 2019;9(12):e030855.
65. da Silva Negreiros LP, Bolina ER, Guimarães MM. Pubertal development profile in patients with Turner syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2014;27(9-10):845-9.
66. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G, Turner's Syndrome ISGf. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(6):1810-3.
67. Lunding SA, Aksglaede L, Anderson RA, Main KM, Juul A, Hagen CP, et al. AMH as predictor of premature ovarian insufficiency: a longitudinal study of 120 Turner syndrome patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(7):E1030-E8.
68. Tanaka T, Igarashi Y, Ozono K, Ohyama K, Ogawa M, Osada H, et al. Frequencies of spontaneous breast development and spontaneous menarche in Turner syndrome in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2015;24(4):167-73.
69. Negreiros LP, Bolina ER, Guimarães MM. Pubertal development profile in patients with Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(9-10):845-9.
70. CONTE FA, GRUMBACH MM, KAPLAN SL. A diphasic pattern of gonadotropin secretion in patients with the syndrome of gonadal dysgenesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1975;40(4):670-4.

71. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(10):601-14.
72. Visser JA, Hokken-Koelega AC, Zandwijken GR, Limacher A, Ranke MB, Flück CE. Anti-Müllerian hormone levels in girls and adolescents with Turner syndrome are related to karyotype, pubertal development and growth hormone treatment. *Human reproduction*. 2013;28(7):1899-907.
73. Birgit B, Julius H, Carsten R, Maryam S, Gabriel F, Victoria K, et al. Fertility preservation in girls with turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(1):74-80.
74. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtillot C, Salenave S, Brac de la Perrière A, et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Human Reproduction*. 2016;31(4):782-8.
75. Bryman I, Sylvén L, Berntorp K, Innala E, Bergström I, Hanson C, et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertility and sterility*. 2011;95(8):2507-10.
76. Hawkins L, Correia K, Srouji S, Hornstein M, Missmer S. Uterine length and fertility outcomes: a cohort study in the IVF population. *Human reproduction*. 2013;28(11):3000-6.
77. Hagman A, Loft A, Wennerholm U-B, Pinborg A, Bergh C, Aittomäki K, et al. Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. *Human reproduction*. 2013;28(6):1598-609.
78. Chevalier N, Letur H, Lelannou D, Ohl J, Cornet D, Chalas-Boissonnas C, et al. Materno-fetal cardiovascular complications in Turner syndrome after oocyte donation: insufficient prepregnancy screening and pregnancy follow-up are associated with poor outcome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(2):E260-E7.
79. Allybocus Z, Wang C, Shi H, Wu Q. Endocrinopathies and cardiopathies in patients with Turner syndrome. *Climacteric*. 2018;21(6):536-41.
80. Klásková E, Zapletalová J, Kaprálová S, Šnajderová M, Lebl J, Tüdös Z, et al. Increased prevalence of bicuspid aortic valve in Turner syndrome links with karyotype: the crucial importance of detailed cardiovascular screening. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2017;30(3):319-25.
81. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome—integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocrine reviews*. 2012;33(5):677-714.
82. Gøtzsche C, Krag-Olsen B, Nielsen J, Sørensen K, Kristensen BO. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Archives of disease in childhood*. 1994;71(5):433-6.
83. Madriago E, Nguyen T, McFerson M, Larson EV, Airhart N, Moller JH, et al. Frequency and outcomes of cardiac operations and catheter interventions in Turner syndrome. *The American journal of cardiology*. 2012;110(4):580-5.

84. Mazzanti L, Cacciari E, Syndrome ISGfT. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. *The Journal of pediatrics*. 1998;133(5):688-92.
85. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, Hjerrild BE, Ledet T, Djurhuus CB, et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiology in the Young*. 2006;16(5):430-6.
86. Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation*. 2007;116(15):1663-70.
87. De Groote K, Demulier L, De Backer J, De Wolf D, De Schepper J, T'sjoen G, et al. Arterial hypertension in Turner syndrome: a review of the literature and a practical approach for diagnosis and treatment. *Journal of Hypertension*. 2015;33(7):1342-51.
88. Nathwani NC, Unwin R, Brook CG, Hindmarsh PC. The influence of renal and cardiovascular abnormalities on blood pressure in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(3):371-7.
89. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Wilhelmsen L. Cardiac malformations and hypertension, but not metabolic risk factors, are common in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4166-70.
90. Fudge EB, Constantacos C, Fudge JC, Davenport M. Improving detection of hypertension in girls with turner syndrome using ambulatory blood pressure monitoring. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(1):25-31.
91. Bondy CA, Van PL, Bakalov VK, Sachdev V, Malone CA, Ho VB, et al. Prolongation of the cardiac QTc interval in Turner syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(2):75-81.
92. Bondy CA, Bakalov VK. Investigation of cardiac status and bone mineral density in Turner syndrome. *Growth Horm IGF Res*. 2006;16 Suppl A:S103-8.
93. Bondy CA, Cenicerros I, Van PL, Bakalov VK, Rosing DR. Prolonged rate-corrected QT interval and other electrocardiogram abnormalities in girls with Turner syndrome. *Pediatrics*. 2006;118(4):e1220-5.
94. Dalla Pozza R, Bechtold S, Urschel S, Netz H, Schwarz HP. QTc interval prolongation in children with Turner syndrome: the results of exercise testing and 24-h ECG. *Eur J Pediatr*. 2009;168(1):59-64.
95. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *Journal of clinical epidemiology*. 1998;51(2):147-58.
96. Sagi L, Zuckerman-Levin N, Gawlik A, Ghizzoni L, Buyukgebiz A, Rakover Y, et al. Clinical significance of the parental origin of the X chromosome in turner syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(3):846-52.
97. Koulouri O, Ostberg J, Conway GS. Liver dysfunction in Turner's syndrome: prevalence, natural history and effect of exogenous oestrogen. *Clinical endocrinology*. 2008;69(2):306-10.

98. Elsheikh M, Hodgson H, Wass J, Conway G. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. *Clinical endocrinology*. 2001;55(2):227-31.
99. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation*. 2003;108(13):1546-51.
100. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):G1-g70.
101. Caprio S, Boulware S, Diamond M, Sherwin RS, Carpenter TO, Rubin K, et al. Insulin resistance: an early metabolic defect of Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(4):832-6.
102. Yeşilkaya E, Bereket A, Darendeliler F, Baş F, Poyrazoğlu Ş, Küçükemre Aydın B, et al. Turner syndrome and associated problems in Turkish children: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(1):27-36.
103. Elsheikh M, Conway GS. The impact of obesity on cardiovascular risk factors in Turner's syndrome. *Clinical endocrinology*. 1998;49(4):447-50.
104. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(2):147-58.
105. Wooten N, Bakalov VK, Hill S, Bondy CA. Reduced abdominal adiposity and improved glucose tolerance in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(6):2109-14.
106. Pirgon Ö, Atabek ME, Oran B, Güçlü R. Atherogenic lipid profile and systolic blood pressure are associated with carotid artery intima-media thickness in children with Turner syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2008;1(2):62-71.
107. JL R. Lipid abnormalities in Turner syndrome. *J Pediatr*. 1995;126:142-5.
108. Gravholt CH, Lauridsen AL, Brixen K, Mosekilde L, Heickendorff L, Christiansen JS. Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult turner syndrome: a cross-sectional study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(6):2798-808.
109. Shi K, Liu L, He Y-J, Li D, Yuan L-X, Lash GE, et al. Body composition and bone mineral status in patients with Turner syndrome. *Scientific Reports*. 2016;6(1):38026.
110. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Windh M, Wilhelmsen L. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome—importance of growth promoting and oestrogen therapy. *Clinical endocrinology*. 1999;51(4):497-502.
111. Hansen S, Brixen K, Gravholt CH. Compromised trabecular microarchitecture and lower finite element estimates of radius and tibia bone strength in adults with turner syndrome: A cross-sectional study using high-resolution-pQCT. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27(8):1794-803.

112. Cleemann L, Hjerrild BE, Lauridsen AL, Heickendorff L, Christiansen JS, Mosekilde L, et al. Long-term hormone replacement therapy preserves bone mineral density in Turner syndrome. *European journal of endocrinology*. 2009;161(2):251-7.
113. Nour MA, Burt LA, Perry RJ, Stephure DK, Hanley DA, Boyd SK. Impact of growth hormone on adult bone quality in Turner syndrome: a HR-pQCT study. *Calcified tissue international*. 2016;98(1):49-59.
114. Elder DA, Roper MG, Henderson RC, Davenport ML. Kyphosis in a Turner syndrome population. *Pediatrics*. 2002;109(6):e93.
115. Marx JS, Pagadala M, Carney J, Gerlach E, Swiatek P, Zabinsky JA, et al. Scoliosis and Kyphosis Prevalence in Turner Syndrome: A Retrospective Review at a Pediatric Tertiary Care Medical Center. *J Pediatr Orthop*. 2023;43(5):299-302.
116. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild B, Nexø E, Locht H, Jeppesen E, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome—influence of age. *Clinical & Experimental Immunology*. 2009;156(2):205-10.
117. Mohamed SOO, Elkhidir IHE, Abuzied AIH, Nouredin AAMH, Ibrahim GAA, Mahmoud AAA. Prevalence of autoimmune thyroid diseases among the Turner Syndrome patients: meta-analysis of cross sectional studies. *BMC research notes*. 2018;11:1-6.
118. Libert C, Dejager L, Pinheiro I. The X chromosome in immune functions: when a chromosome makes the difference. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(8):594-604.
119. Jørgensen KT, Rostgaard K, Bache I, Biggar RJ, Nielsen NM, Tommerup N, et al. Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(3):658-66.
120. Stenberg AE, Sylvén L, Hedstrand H, Kämpe O, Hultcrantz M. Absence of autoantibodies connected to autoimmune polyendocrine syndrome type I and II and Addison's disease in girls and women with Turner syndrome. *Journal of Negative Results in BioMedicine*. 2007;6:1-4.
121. Elsheikh M, Wass J, Conway G. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome—the association with karyotype. *Clinical endocrinology*. 2001;55(2):223-6.
122. Bakalov VK, Gutin L, Cheng CM, Zhou J, Sheth P, Shah K, et al. Autoimmune disorders in women with turner syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency. *Journal of autoimmunity*. 2012;38(4):315-21.
123. Frost AR, Band MM, Conway GS. Serological screening for coeliac disease in adults with Turner's syndrome: prevalence and clinical significance of endomysium antibody positivity. *European journal of endocrinology*. 2009;160(5):877-81.

124. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(12):5495-8.
125. Denniston A. Turner's syndrome. *Lancet*. 2001;358(9299):2169-70.
126. Denniston A, Butler L. Ophthalmic features of Turner's syndrome. *Eye*. 2004;18(7):680-4.
127. Wikiera B, Mulak M, Koltowska-Haggstrom M, Noczynska A. The presence of eye defects in patients with Turner syndrome is irrespective of their karyotype. *Clinical Endocrinology*. 2015;83(6):842-8.
128. Mason JO, 3rd, Tasman W. Turner's syndrome associated with bilateral retinal detachments. *Am J Ophthalmol*. 1996;122(5):742-3.
129. Dhooge IJ, De Vel E, Verhoye C, Lemmerling M, Vinck B. Otologic disease in Turner syndrome. *Otology & Neurotology*. 2005;26(2):145-50.
130. Verver E, Freriks K, Thomeer H, Huygen P, Pennings R, Alfen-van der Velden A, et al. Ear and hearing problems in relation to karyotype in children with Turner syndrome. *Hearing research*. 2011;275(1-2):81-8.
131. Gawron W, Wikiera B, Rostkowska-Nadolska B, Orendorz-Frączkowska K, Noczyńska A. Evaluation of hearing organ in patients with Turner syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2008;72(5):575-9.
132. Barrenäs M-L, Nylén O, Hanson C. The influence of karyotype on the auricle, otitis media and hearing in Turner syndrome. *Hearing Research*. 1999;138(1-2):163-70.
133. Sculerati N, Ledesma-Medina J, Finegold DN, Stool SE. Otitis media and hearing loss in Turner syndrome. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1990;116(6):704-7.
134. Hultcrantz M. Ear and hearing problems in Turner's syndrome. *Acta otolaryngologica*. 2003;123(2):253-7.
135. Bergamaschi R, Bergonzoni C, Mazzanti L, Scarano E, Mencarelli F, Messina F, et al. Hearing loss in Turner syndrome: results of a multicentric study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2008;31:779-83.
136. Hederstierna C, Hultcrantz M, Rosenhall U. A longitudinal study of hearing decline in women with Turner syndrome. *Acta otolaryngologica*. 2009;129(12):1434-41.
137. Beckman A, Conway GS, Cadge B. Audiological features of Turner's syndrome in adults. *International Journal of Audiology*. 2004;43(9):533-44.
138. Handler MZ, Derrick KM, Lutz RE, Morrell DS, Davenport ML, Armstrong AW. Prevalence of pilomatricoma in Turner syndrome: findings from a multicenter study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(5):559-64.
139. Wood S, Nguyen D, Hutton K, Dickson W. Pilomatricomas in Turner syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(4):449-51.

140. Lowenstein EJ, Kim KH, Glick SA. Turner's syndrome in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(5):767-76.
141. Larralde M, Gardner SS, Torrado MV, Fernhoff PM, Santos Muñoz AE, Spraker MK, et al. Lymphedema as a postulated cause of cutis verticis gyrata in Turner syndrome. *Pediatr Dermatol*. 1998;15(1):18-22.
142. Stefil M, Kotalczyk A, Blair JC, Lip GY. Cardiovascular considerations in management of patients with Turner syndrome. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2023;33(3):150-8.
143. Kubota T, Wakui K, Nakamura T, Ohashi H, Watanabe Y, Yoshino M, et al. The proportion of cells with functional X disomy is associated with the severity of mental retardation in mosaic ring X Turner syndrome females. *Cytogenetic and genome research*. 2002;99(1-4):276-84.
144. Jeż W, Tobiasz-Adamczyk B, Brzyski P, Majkiewicz M, Pankiewicz P, Irzyniec TJ. Social and medical determinants of quality of life and life satisfaction in women with Turner syndrome. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2018;27(2).
145. Green T, Shrestha SB, Chromik LC, Rutledge K, Pennington BF, Hong DS, et al. Elucidating X chromosome influences on attention deficit hyperactivity disorder and executive function. *Journal of Psychiatric Research*. 2015;68:217-25.
146. Knickmeyer RC, Davenport M. Turner syndrome and sexual differentiation of the brain: implications for understanding male-biased neurodevelopmental disorders. *Journal of neurodevelopmental disorders*. 2011;3:293-306.
147. Ross JL, Long LM, Loriaux DL, Cutler Jr GB. Growth hormone secretory dynamics in Turner syndrome. *The Journal of pediatrics*. 1985;106(2):202-6.
148. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R, Metabolic C, Group ED. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1996;2010(1).
149. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):10-25.
150. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3406-16.
151. Stephure D. Canadian Growth Hormone Advisory Committee: Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3360-6.
152. Chernausek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frane J, Group GICS. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(7):2439-45.

153. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(13):1230-42.
154. Carel J-C, Mathivon L, Gendrel C, Ducret J-P, Chaussain J-L. Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(5):1462-6.
155. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Gera Hoorweg-Nijman J, et al. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(12):4607-12.
156. Zeger MP, Shah K, Kowal K, Cutler J, Gordon B, Kushner H, Ross JL. Prospective study confirms oxandrolone-associated improvement in height in growth hormone-treated adolescent girls with Turner syndrome. *Hormone research in paediatrics*. 2011;75(1):38-46.
157. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ, Group UTSS. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(5):2033-41.
158. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(5):1936-41.
159. Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Clavano A, Ambler GR, Cowell C. Factors predictive of response to growth hormone therapy in Turner's syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 1997;10(1):27-34.
160. Bernasconi S, Larizza D, Benso L, Volta C, Vannelli S, Milani S, et al. Turner's syndrome in Italy: familial characteristics, neonatal data, standards for birth weight and for height and weight from infancy to adulthood. *Acta paediatrica*. 1994;83(3):292-8.
161. Dacou-Voutetakis C, Karavanaki-Karanassiou K, Petrou V, Georgopoulos N, Maniati-Christidi M, Mavrou A. The growth pattern and final height of girls with Turner syndrome with and without human growth hormone treatment. *Pediatrics*. 1998;101(4):663-8.
162. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocrine reviews*. 1989;10(1):68-91.
163. CUTTLER L, VLIET GV, CONTE FA, KAPLAN SL, GRUMBACH MM. Somatomedin-C levels in children and adolescents with gonadal dysgenesis: differences from age-matched normal females and effect of chronic estrogen replacement therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1985;60(6):1087-92.

164. Marco SBS, de Arriba Muñoz A, Lozano MF, Aizpún JIL, Otero JMG, editors. Hormona de crecimiento y Síndrome de Turner. Anales de pediatría; 2017: Elsevier.
165. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Aanstoot HJ, Drop SL, Hormone DAgOg. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone (GH) treatment and after discontinuation of GH treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000;85(2):769-75.
166. Bell J, Parker K, Swinford R, Hoffman A, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;95(1):167-77.
167. Cabanas P, García-Caballero T, Barreiro J, Castro-Feijóo L, Gallego R, Arévalo T, et al. Papillary thyroid carcinoma after recombinant GH therapy for Turner syndrome. European journal of endocrinology. 2005;153(4):499-502.
168. Bolar K, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in Turner syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(2):344-51.
169. Bannink EM, Van Der Palen RL, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM. Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: metabolic consequences. Hormone Research in Paediatrics. 2009;71(6):343-9.
170. Dyrka K, Rozkiewicz N, Obara-Moszynska M, Niedziela M. The influence of growth hormone therapy on the cardiovascular system in Turner syndrome. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2020;33(11):1363-72.
171. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, Butler G, Carel J-C, et al. Cancer risks in patients treated with growth hormone in childhood: the SAGHe European cohort study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2017;102(5):1661-72.
172. Säwendahl L, Cooke R, Tidblad A, Beckers D, Butler G, Cianfarani S, et al. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGHe cohort study. The lancet Diabetes & endocrinology. 2020;8(8):683-92.
173. Visser JA, Hokken-Koelega AC, Zandwijken GR, Limacher A, Ranke MB, Flück CE. Anti-Müllerian hormone levels in girls and adolescents with Turner syndrome are related to karyotype, pubertal development and growth hormone treatment. Hum Reprod. 2013;28(7):1899-907.
174. Gravholt CH, Naeraa RW, Andersson A-M, Christiansen JS, Skakkebak NE. Inhibin A and B in adolescents and young adults with Turner's syndrome and no sign of spontaneous puberty. Human Reproduction. 2002;17(8):2049-53.
175. Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Backeljauw PF, Gravholt CH, et al. Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(5):1790-803.
176. Gault EJ, Perry RJ, Cole TJ, Casey S, Paterson WF, Hindmarsh PC, et al. Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner's syndrome: randomised, double blind, placebo controlled trial. Bmj. 2011;342.

177. Devineni D, Skee D, Vaccaro N, Massarella J, Janssens L, LaGuardia KD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a transdermal contraceptive patch and an oral contraceptive. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(4):497-509.
178. van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Otten BJ, et al. Final height in girls with turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1119-25.
179. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1230-42.
180. Lanes R, Lindberg A, Carlsson M, Chrysis D, Aydin F, Camacho-Hübner C, et al. Near Adult Height in Girls with Turner Syndrome Treated with Growth Hormone Following Either Induced or Spontaneous Puberty. *J Pediatr*. 2019;212:172-9.e1.
181. Neely EK, Marcus R, Rosenfeld RG, Bachrach LK. Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(4):861-6.
182. Ross JL, Roeltgen D, Feuillan P, Kushner H, Cutler GB, Jr. Use of estrogen in young girls with Turner syndrome: effects on memory. *Neurology*. 2000;54(1):164-70.
183. Ross JL, Roeltgen D, Feuillan P, Kushner H, Cutler GB, Jr. Effects of estrogen on nonverbal processing speed and motor function in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(9):3198-204.
184. Devernay M, Ecosse E, Coste J, Carel JC. Determinants of medical care for young women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3408-13.
185. Gawlik A, Kaczor B, Kaminska H, Zachurzok-Buczynska A, Gawlik T, Malecka-Tendera E. Quality of medical follow-up of young women with Turner syndrome treated in one clinical center. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(4):222-8.
186. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4735-42.
187. Cockwell A, MacKenzie M, Youings S, Jacobs P. A cytogenetic and molecular study of a series of 45,X fetuses and their parents. *J Med Genet*. 1991;28(3):151-5.
188. Martin-Giacalone BA, Lin AE, Rasmussen SA, Kirby RS, Nestoridi E, Liberman RF, et al. Prevalence and descriptive epidemiology of Turner syndrome in the United States, 2000-2017: A report from the National Birth Defects Prevention Network. *Am J Med Genet A*. 2023;191(5):1339-49.
189. Berglund A, Viuff MH, Skakkebaek A, Chang S, Stochholm K, Gravholt CH. Changes in the cohort composition of turner syndrome and severe non-diagnosis of Klinefelter, 47,XXX and 47,XYY syndrome: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):16.

190. Yeşilkaya E, Bereket A, Darendeliler F, Baş F, Poyrazoğlu Ş, Aydın BK, et al. Turner syndrome and associated problems in Turkish children: a multicenter study. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2015;7(1):27.
191. Cameron-Pimblett A, La Rosa C, King TF, Davies MC, Conway GS. The Turner syndrome life course project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan. *Clinical endocrinology*. 2017;87(5):532-8.
192. Bollig KJ, Mainigi M, Senapati S, Lin AE, Levitsky LL, Bamba V. Turner syndrome: fertility counselling in childhood and through the reproductive lifespan. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2023;30(1):16-26.
193. Wikiera B, Bieniasz J, Barg E, Głab E, Noczyńska A. Lipoprotein a (Lp (a)) in patients with Turner's syndrome. *Pediatric Endocrinology, Diabetes, and Metabolism*. 2010;16(1):29-32.
194. Iyer NP, Tucker DF, Roberts SH, Moselhi M, Morgan M, Matthes JW. Outcome of fetuses with Turner syndrome: a 10-year congenital anomaly register based study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012;25(1):68-73.
195. Prakash S, Guo D, Maslen CL, Silberbach M, Milewicz D, Bondy CA, et al. Single-nucleotide polymorphism array genotyping is equivalent to metaphase cytogenetics for diagnosis of Turner syndrome. *Genetics in Medicine*. 2014;16(1):53-9.
196. Hook EB, Warburton D. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45, X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss. *Human genetics*. 2014;133:417-24.
197. Hennekam RC, Gorlin RJ, Cohen M. *Syndromes of the head and neck*. 2001.
198. Gardner RM, Sutherland GR, Shaffer LG. *Chromosome abnormalities and genetic counseling*: OUP USA; 2012.
199. Soodhana Mohan D, Hegde A, Hebbal Nagarajappa V, Palany R. Clinical Profile of Turner Syndrome: A Tertiary Center Experience. *Dubai Diabetes and Endocrinology Journal*. 2023;29(1):62-6.
200. Simm D, Degenhardt K, Gerdemann C, Völkl T, Rauch A, Dörr H. Chronological age of patients with Turner syndrome at diagnosis. *Klinische Padiatrie*. 2007;220(1):16-20.
201. Sari E, Bereket A, Yeşilkaya E, Baş F, Bundak R, Aydın BK, et al. Anthropometric findings from birth to adulthood and their relation with karyotype distribution in Turkish girls with Turner syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2016;170(4):942-8.
202. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *The Lancet*. 2001;358(9278):309-14.
203. Massa G, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Malvaux P. Linear growth in patients with Turner syndrome: influence of spontaneous puberty and parental height. *European Journal of Pediatrics*. 1990;149:246-50.
204. Ogata T, Matsuo N, Nishimura G. SHOX haploinsufficiency and overdosage: impact of gonadal function status. *Journal of medical genetics*. 2001;38(1):1-6.

205. Fechner PY. Turner syndrome: Pathophysiology, diagnosis and treatment: Springer Nature; 2020.
206. Brook C, Mürset G, Zachmann M, Prader A. Growth in children with 45, XO Turner's syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. 1974;49(10):789-95.
207. Bereket A, Can S, Ozerkan E, Coker M, Darcan S, Ozkan B, et al. Adult height in Turkish patients with Turner syndrome without growth hormone treatment. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2008;50(5):415-7.
208. Lyon A, Preece M, Grant D. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. 1985;60(10):932-5.
209. Khan N, Farooqui A, Ishrat R. Turner Syndrome where are we? *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2024;19(1):314.
210. Saenger P, Wikland KA, Conway G, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(7):3061-9.
211. Wiedemann HR, Glatzl J. Follow-up of Ullrich's original patient with "Ullrich-Turner" syndrom. *American journal of medical genetics*. 1991;41(1):134-6.
212. Unal E. Turner Sendromlu Olguların Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2020;47(4):954-61.
213. Cramer JW, Bartz PJ, Simpson PM, Zangwill SD. The spectrum of congenital heart disease and outcomes after surgical repair among children with Turner syndrome: a single-center review. *Pediatric cardiology*. 2014;35:253-60.
214. Bondy C. Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:10-25.
215. Noordman ID, Fejzic Z, Bos M, Duijnhouwer AL, Weijers G, Kempers M, et al. Cardiac abnormalities in girls with Turner syndrome: ECG abnormalities, myocardial strain imaging, and karyotype-phenotype associations. *Am J Med Genet A*. 2021;185(8):2399-408.
216. Birjiniuk A, Weisman AG, Laternser C, Camarda J, Brickman WJ, Habiby R, et al. Cardiovascular Manifestations of Turner Syndrome: Phenotypic Differences Between Karyotype Subtypes. *Pediatr Cardiol*. 2023.
217. Al AK, Gencay G, Bayramoglu Z, Aliyev B, Karakilic-Ozturan E, Poyrazoglu S, et al. Heart and Aorta Anomalies in Turner Syndrome and Relation with Karyotype. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*. 2021;17(1):124.
218. Bilge I, Kayserili H, Emre S, Nayir A, Sirin A, Tükel T, et al. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatric Nephrology*. 2000;14:1111-4.
219. Pasquali L, d'Annunzio G, Gastaldi R, Di Battista E, Calcaterra V, Larizza D, et al. Collectrin gene screening in Turner syndrome patients with kidney malformation. *Journal of genetics*. 2009;88(1):105.

220. Akalın A, Ertuğrul İ, Şimşek-Kiper P, Utine GE, Boduroğlu K. Main Physical Features, Echocardiographic and Renal Ultrasonographic Findings of Turner Syndrome in 107 Pediatric Patients. *Mol Syndromol*. 2021;12(6):335-41.
221. Koulouri O, Ostberg J, Conway GS. Liver dysfunction in Turner's syndrome: prevalence, natural history and effect of exogenous oestrogen. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(2):306-10.
222. Cameron-Pimblett A, Davies MC, Burt E, Talaulikar VS, La Rosa C, King TFJ, et al. Effects of Estrogen Therapies on Outcomes in Turner Syndrome: Assessment of Induction of Puberty and Adult Estrogen Use. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2820-6.
223. Kahlert E, Blaschke M, Brockmann K, Freiberg C, Janßen OE, Stahnke N, et al. Deficient knowledge in adult Turner syndrome care as an incentive to found Turner centers in Germany. *Endocr Connect*. 2019;8(11):1483-92.
224. El-Mansoury M, Berntorp K, Bryman I, Hanson C, Innala E, Karlsson A, et al. Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(3):485-90.
225. Page N. Inspiring future endocrinologists with a taste of SfE BES. *The Endocrinologist*. 2019;132:23-.
226. El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in Turner syndrome: results of a five-year follow-up. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(4):2131-5.
227. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5495-8.
228. Gravholt CH, Backeljauw P. New international Turner syndrome guideline: a multi-society feat. *European Journal of Endocrinology*. 2017;177(3):E1-E2.
229. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E, Locht H, Jeppesen EM, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome – influence of age. *Clinical and Experimental Immunology*. 2009;156(2):205-10.
230. Lippe B. Turner syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1991;20(1):121-52.
231. Saenger P. Clinical review 48: The current status of diagnosis and therapeutic intervention in Turner's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;77(2):297-301.
232. Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes LU, Christiansen E, Schmitz O, et al. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome: the impact of sex hormone replacement. *Diabetes care*. 1998;21(7):1062-70.
233. Elsheikh M, Bird R, Casadei B, Conway G, Wass J. The effect of hormone replacement therapy on cardiovascular hemodynamics in women with Turner's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(2):614-8.

234. Van PL, Bakalov VK, Bondy CA. Monosomy for the X-chromosome is associated with an atherogenic lipid profile. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(8):2867-70.
235. Ross JL, Feuille P, Long LM, Kowal K, Kushner H, Cutler Jr GB. Lipid abnormalities in Turner syndrome. *The Journal of pediatrics*. 1995;126(2):242-5.
236. Garden AS, Diver MJ, Fraser WD. Undiagnosed morbidity in adult women with Turner's syndrome. *Clinical Endocrinology*. 1996;45(5):589-93.
237. Nielsen J, Johansen K, Yde H. The frequency of diabetes mellitus in patients with Turner's syndrome and pure gonadal dysgenesis. *European Journal of Endocrinology*. 1969;62(2):251-69.
238. Cicognani A, Mazzanti L, Tassinari D, Pellacani A, Forabosco A, Landi L, et al. Differences in carbohydrate tolerance in Turner syndrome depending on age and karyotype. *European journal of pediatrics*. 1988;148:64-8.
239. Weise M, James D, Leitner C, Hartmann K, Böhles H, Attanasio A. Glucose metabolism in Ullrich Turner syndrome: long-term effects of therapy with human growth hormone. *Hormone Research in Paediatrics*. 1993;39(1-2):36-41.
240. Ross JL, Long LM, Feuille P, Cassorla F, CUTLER JR GB. Normal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1991;73(2):355-9.
241. Shore RM, Chesney RW, Mazess RB, Rose PG, Bargman GJ. Skeletal demineralization in Turner's syndrome. *Calcified tissue international*. 1982;34:519-22.
242. Naeraa RW, Brixen K, Hansen RM, Hasling C, Mosekilde L, Andresen J-H, et al. Skeletal size and bone mineral content in Turner's syndrome: relation to karyotype, estrogen treatment, physical fitness, and bone turnover. *Calcified tissue international*. 1991;49:77-83.
243. Pagadala M, Marx J, Brecount H, Carney J, Gerlach E, Swiatek P, et al. Management of severe scoliosis in patients with Turner's syndrome: A case series. *Journal of Orthopaedics*. 2023;37:75-80.
244. Davenport ML, Roush J, Liu C, Zagar AJ, Eugster E, Travers S, et al. Growth hormone treatment does not affect incidences of middle ear disease or hearing loss in infants and toddlers with Turner syndrome. *Hormone research in paediatrics*. 2010;74(1):23-32.
245. Jorge AA, Nishi MY, Funari MF, Souza SC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Short stature caused by SHOX gene haploinsufficiency: from diagnosis to treatment. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2008;52:765-73.
246. Denniston AK, Butler L. Ophthalmic features of Turner's syndrome. *Eye (Lond)*. 2004;18(7):680-4.
247. Wikiera B, Mulak M, Koltowska-Haggstrom M, Noczynska A. The presence of eye defects in patients with Turner syndrome is irrespective of their karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):842-8.

248. Messina MF, Zirilli G, Civa R, Rulli I, Salzano G, Versa T, et al. Neurocognitive profile in Turner's syndrome is not affected by growth impairment. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2007;20(6):677-84.
249. Hong DS, Reiss AL. Cognitive and neurological aspects of sex chromosome aneuploidies. *The Lancet Neurology*. 2014;13(3):306-18.
250. Hong D, Scaletta Kent J, Kesler S. Cognitive profile of Turner syndrome. *Developmental disabilities research reviews*. 2009;15(4):270-8.
251. Baker JM, Reiss AL. A meta-analysis of math performance in Turner syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2016;58(2):123-30.
252. Suzigan LZ, DE PAIVA E SILVA RB, GUERRA-JÚNIOR G, Marini SHVL, MACIEL-GUERRA AT. Social skills in women with Turner Syndrome. *Scandinavian Journal of Psychology*. 2011;52(5):440-7.
253. Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *American Family Physician*. 2007;76(3):405-17.
254. Hong DS, Dunkin B, Reiss AL. Psychosocial functioning and social cognitive processing in girls with Turner syndrome. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2011;32(7):512-20.
255. Lepage J-F, Dunkin B, Hong DS, Reiss AL. Impact of cognitive profile on social functioning in prepubescent females with Turner syndrome. *Child Neuropsychology*. 2013;19(2):161-72.
256. Kesler SR. Turner syndrome. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2007;16(3):709-22.
257. Murphy DG, Allen G, Haxby JV, Largay KA, Daly E, White BJ, et al. The effects of sex steroids, and the X chromosome, on female brain function: a study of the neuropsychology of adult Turner syndrome. *Neuropsychologia*. 1994;32(11):1309-23.
258. Migeon BR, Luo S, Jani M, Jeppesen P. The severe phenotype of females with tiny ring X chromosomes is associated with inability of these chromosomes to undergo X inactivation. *Am J Hum Genet*. 1994;55(3):497-504.
259. Van Dyke DL, Wiktor A, Roberson JR, Weiss L. Mental retardation in Turner syndrome. *J Pediatr*. 1991;118(3):415-7.
260. Zenger-Hain JL, Wiktor A, Goldman J, Van Dyke DL, Weiss L. X-inactivation pattern in an Ullrich-Turner syndrome patient with a small ring X and normal intelligence. *Am J Med Genet*. 1993;47(4):490-3.
261. Cole H, Huang B, Salbert BA, Brown J, Howard-Peebles PN, Black SH, et al. Mental retardation and Ullrich-Turner syndrome in cases with 45,X/46X,+mar: additional support for the loss of the X-inactivation center hypothesis. *Am J Med Genet*. 1994;52(2):136-45.
262. Jani MM, Torchia BS, Pai GS, Migeon BR. Molecular characterization of tiny ring X chromosomes from females with functional X chromosome disomy and lack of cis X inactivation. *Genomics*. 1995;27(1):182-8.

263. Tartaglia N, Howell S, Wilson R, Janusz J, Boada R, Martin S, et al. The eXtraordinary Kids Clinic: an interdisciplinary model of care for children and adolescents with sex chromosome aneuploidy. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2015;323-34.
264. Ross J, Zinn A, McCauley E. Neurodevelopmental and psychosocial aspects of Turner syndrome. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*. 2000;6(2):135-41.
265. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. Growth Hormone and Low Dose Estrogen in Turner Syndrome: Results of a United States Multi-Center Trial to Near-Final Height. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(5):2033-41.
266. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Hoorweg-Nijman JJ, et al. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4607-12.
267. Davenport ML. Growth hormone therapy in Turner syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012;9 Suppl 2:723-4.
268. Bernasconi S, Larizza D, Benso L, Volta C, Vannelli S, Milani S, et al. Turner's syndrome in Italy: familial characteristics, neonatal data, standards for birth weight and for height and weight from infancy to adulthood. *Acta Paediatr*. 1994;83(3):292-8.
269. Bereket A, Turan S, Elçioğlu N, Hacıhanefioğlu S, Memioğlu N, Baş F, et al. Adult height in Turkish patients with Turner syndrome without growth hormone treatment. *Turk J Pediatr*. 2008;50(5):415-7.
270. Massa G, Verlinde F, De Schepper J, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M, et al. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. 2005;90(3):267-8.
271. Massa GG, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of parental height. *Pediatrics*. 1991;88(6):1148-52.
272. McCarthy K, Bondy CA. Turner syndrome in childhood and adolescence. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2008;3(6):771-5.
273. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early Initiation of Growth Hormone Treatment Allows Age-Appropriate Estrogen Use in Turner's Syndrome¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(5):1936-41.
274. Yavaş Abalı Z, Darendeliler F, Neyzi O. A Critical Appraisal of Growth Hormone Therapy in Growth Hormone Deficiency and Turner Syndrome Patients in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8(4):490-5.
275. Van den Broeck J, Massa GG, Attanasio A, Matranga A, Chaussain J-L, Price DA, et al. Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 1995;127(5):729-35.
276. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Tarani L, Calcaterra V, Larizza D. Adult height in sixty girls with Turner syndrome treated with growth hormone matched

- with an untreated group. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2005;28:350-6.
277. Ahn JM, Suh JH, Kwon AR, Chae HW, Kim H-S. Final adult height after growth hormone treatment in patients with Turner syndrome. *Hormone Research in Paediatrics*. 2019;91(6):373-9.
 278. Özgen İT, Adal E, Ünüvar T, Önal H, Sarıkaya AS, Akın L. Turner sendromlu hastalarda büyüme hormonu tedavisine yanıt. *Türk Pediatri Arşivi*. 2013;48(4):294-8.
 279. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Léger J, Tauber M, Cabrol S, et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(9):5197-204.
 280. Ranke M, Partsch C, Lindberg A, Dörr H, Bettendorf M, Hauffa B, et al. Adult height after GH therapy in 188 Ullrich-Turner syndrome patients: results of the German IGLU Follow-up Study 2001. *European Journal of Endocrinology*. 2002;147(5):625-33.
 281. Plotnick L, Attie KM, Blethen SL, Sy JP. Growth hormone treatment of girls with Turner syndrome: the National Cooperative Growth Study experience. *Pediatrics*. 1998;102(Supplement_3):479-81.
 282. Hochberg Ze, Zadik Z. Final height in young women with Turner syndrome after GH therapy: an open controlled study. *European journal of endocrinology*. 1999;141(3):218-24.
 283. Miguel-Neto J, Carvalho AB, Marques-de-Faria AP, Guerra-Júnior G, Maciel-Guerra AT. New approach to phenotypic variability and karyotype-phenotype correlation in Turner syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2016;29(4):475-9.
 284. Haeusler G, Schemper M, Frisch H, Blümel P, Schmitt K, Plöchl E. Spontaneous growth in Turner syndrome: evidence for a minor pubertal growth spurt. *European journal of pediatrics*. 1992;151:283-7.
 285. Massa G, Heinrichs C, Verlinde S, Thomas M, Bourguignon J-P, Craen M, et al. Late or delayed induced or spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with growth hormone does not affect final height. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(9):4168-74.

8.EKLER

8.1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/ 414

31.07.2024

Sayın Dr. Öğretim Üyesi Ayşegül YILMAZ

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz X Kromozomunda Sayısal Ve Yapısal Anomali Saptanan Hastaların Klinik Ve Fenotipik Özelliklerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi başlıklı OMÜ KAEK 2024/318 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 31.07.2024 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

8.2. Orijinallik Raporu

X KROMOZOMUNDA SAYISAL VE YAPISAL ANOMALİ
SAPTANAN HASTALARIN KLİNİK VE FENOTİPİK
ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ.docx

ORIJİNALLIK RAPORU

% **11**
BENZERLİK ENDEKSİ

% **11**
İNTERNET KAYNAKLARI

% **7**
YAYINLAR

% **2**
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

