

60184

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOLOJİK BİLİMLER BÖLÜMÜ
GENETİK ANABİLİM DALI

**TURNER SENDROMUNDA
GENOTİP FENOTİP İLİŞKİLERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr.Bilgen Bilge GEÇKİNLİ

Bilge Geçkinli

İstanbul 1997

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖNSÖZ

GİRİŞ VE AMAÇ

1

GENEL BİLGİLER

3

MATERYAL VE METOD

47

BULGULAR

49

TARTIŞMA

80

ÖZET

97

SUMMARY

101

KAYNAKLAR

105

Ö N S Ö Z

Engin bilgi ve deneyiminden yararlandığım, uzmanlık eğitimim boyunca beni yetiştiren, tüm çalışmalarımı zevkli kılan, hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü Başkanı, **Sayın Hocam Prof.Dr.Asım Cenani'** ye; Uzmanlık eğitimim boyunca ve çalışmam sırasında bana destek olan, değerli bilgilerini aktarmaktan hiçbir zaman çekinmeyen Anabilim Dalı Başkanı, **Sayın Hocam Doç.Dr.Seniha Hacıhanefioğlu'** na ve her zaman için her konuda danıştığım, hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, bana daima destek olan çok sevgili **Sayın Uzm.Dr.Zuhal Suyugül, Yr.Doç.Dr.Nursel Elçioğlu, Uzm.Dr.Mehmet Seven, DoçDr.Adnan Yüksel, Doç.Dr.Müjgan Cengiz'** e ve ayrıca kıymetini her zaman bileceğim çok sevgili asistan arkadaşım **Dr.Tahir D.Sarj'** a; Dostluklarını, güler yüzlülüklerini, yardımseverliklerini ve çalışmama olan katkılarını unutamayacağım **Sayın, Dr.Ayhan Deviren, Yr.Doç.Dr.Aslı N. Silahtaroglu, Dr.Gülgün Güven, Uzm.Tıbbi Bio.Dilhan Kuru, Uzm.Tıbbi Bio.Ayşe Çırakoğlu, Teknisyen İlknur Beyazıt ve Biolog Ali Ö. İpekoğlu'** na ve literatürleri ile katkıda bulunan **Uzm.Tıbbi Bio.Yelda Tarkan'** a; İhtiyaç duyduğumda hep yanımda olan **bölümümüzdeki diğer tüm çalışanlara** ve her türlü yardım ve desteğini aldığım **aileme** en içten teşekkürlerimi sunarım.

GİRİŞ VE AMAÇ

İlk kez 1938 yılında Henry Turner, kızlarda kısa boy, seksüel gelişme geriliği, yele ense, kubit valgus içeren bir sendrom tanımladı (59). Daha sonraki yıllarda bu sendromda gonadal disgenezin olduğu saptanmıştır (24). Hastaların çoğunun yanak mukoza hücrelerinde cinsiyet kromatininin olmadığından sonra 1959 yılında Ford ve arkadaşları tarafından ilk sitogenetik çalışmalar yapılmış ve hastalarda bir X kromozomunun eksik olduğu (45,X) saptanmıştır. Vakaların % 58 'inde bir X kromozomunun yokluğu tespit edilirken % 42 'sinde ise X kromozomunun yapısal anomalileri ve mozaisizmin çeşitli tipleri tanımlanmıştır (59). Canlı kız doğanların yaklaşık 1/ 2500 'inde Turner sendromu fenotipi görülmektedir (24) .

Cinsiyet kromozomu anomalilerinin klinikle ilişkisi bilimsel araştırmalarla incelenmektedir. Klinik değerlendirmeler sonunda spesifik organların farklılaşması ve gelişmesini kontrol eden genlerin kromozomdaki bölgeleri tespit edilmeye çalışılmaktadır (59). Eğer belli bir fenotip, delesyona uğrayan kromozom segmenti ile ilişkili olursa, bu delesyona uğrayan segmentin fenotiple ilgili genleri içerdiği düşünülebilecektir (78) Yakın zamanda genotip - fenotip ilişkisinin moleküler incelemeleri de yapılmıştır. Organ gelişimi ve farklılaşmasında farklı kromozom veya segmentlerde bulunan spesifik genlerin etkilerinin anlaşılmasına çalışılmaktadır (76). X kromozomunun mikroskopik ve submikroskopik yapısal anomalilerine sahip hastaların fenotiplerinin incelenmesi ile Turner sendromu fenotipi, kısa boy ve X inaktivasyonu için önemli olan determinantlar X kromozomu üzerinde lokalize edilmeye çalışılmaktadır. Cinsiyet kromozomlarına ait DNA problemlerinin kullanılması ile fenotip ile ilgili determinantların lokalizasyonuna ait fiziksel haritalama da yapılabilecektir (16).

Çalışmamızdaki amaç, Turner Sendromlu hastalardaki X kromozom anomalilerini klinikle beraber değerlendirerek genotip - fenotip ilişkisini araştırmaktır. X kromozomunun yapısal anomalilerine ve X kromozom sayısına bağlı olarak fenotipin normal fenotipten 45,X fenotipine kadar değişim göstermesini incelemektir. Ayrıca, X kromozom anomalilerinin Turner sendromunda görülen spesifik malformasyonlarla ilişkisi, öne sürülen hipotezlerle tartışılacaktır.



GENEL BİLGİLER

Cinsiyet kromozomu anomalileri 500 canlı doğumda bir görüldüğünden en sık görülen insan genetik hastalıkları arasında yer almaktadır. Cinsiyet kromozomu anomalileri sayısal veya yapısal olabilir ve tüm hücrelerde veya mozaik olarak bulunabilir. Dişilerde cinsiyet kromozomu anomalileri 1/650 sıklıkta görülmektedir (Tablo: 1). Canlı doğanda en sık trizomik tipteki X kromozom anomalisine rastlanırken X monozomisi daha nadir görülmektedir, fakat spontan abortuslarda en sık saptanır (% 18). X kromozomunun yapısal anomalileri daha az sıklıkta bulunmaktadır.

Tablo : 1- Dişi cinsiyet kromozom anomalileri ve görülme sıklıkları:

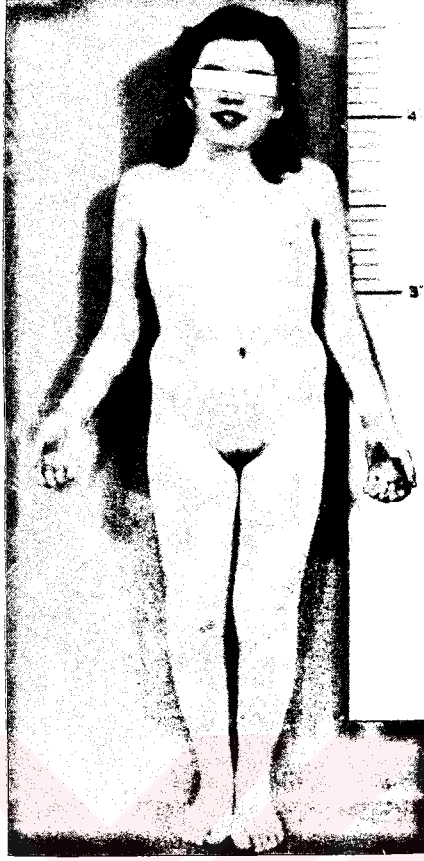
Cinsiyet	Tanı	Karyotip	Sıklık
Dişi	Turner Sendromu	45,X	1/ 10.000 dişi
		46,X,i(Xq)	1/ 50.000 dişi
		Diğer(mozaik,del.)	1/ 15.000 dişi
	Trizomi X	47,XXX	1/ 1.000 dişi
	Diğer X kromozom anomalileri		1/3.000 dişi
	XY female	46,XY	1/ 20.000 dişi
	Androjen insensitivitesi	46,XY	1/ 20.000 dişi
			<u>Toplam sıklık</u> 1/ 650 dişi

1938 yılında Henry Turner , sekonder seks karakterlerinde gelişme olmayan yedi kadını incelediğinde hastaların şimdi klasik Turner sendromu olarak bilinen ortak klinik bulgulara sahip olduklarını görmüştür. Hastalarda kısa boy, yele ense ve kubitüs valgus mevcuttur. Daha önce de Otto Ullrich 1930 yılında aynı fizik bulgulara sahip bir kız çocuğu tanımlamış, bu yüzden bu sendrom bazen Ullrich-Turner Sendromu adıyla kullanılmıştır (78). 1954 'de Decourt ve arkadaşları ile Polani ve arkadaşları bu hastaların çoğunda cinsiyet kromatininin olmadığını saptamışlardır. Wilkins ve arkadaşları tarafından bu görüş desteklenmiştir. 1956 'da Polani ve arkadaşları erkeklerdeki renk körlüğü görülme sıklığının Turner sendromlu hastalar ile aynı olduğunu saptadıklarından bu hastaların bir X kromozomuna sahip olduklarını söylemişlerdir (19). 1959 yılında Ford ve arkadaşları tarafından ilk sitogenetik çalışmalar yapılmış ve hastalarda bir X kromozomunun eksik olduğu saptanmıştır (45,X), böylelikle Turner sendromu genetik hastalıklar grubuna katılmıştır. Vakaların % 58 'inde bir X kromozomunun yokluğu saptanırken (Palmer & Reichmann 1976), % 42 'sinde ise ikinci X kromozomunun yapısal anomalileri ve çeşitli mozaizim tipleri tanımlanmıştır. Normal karyotipe sahip hastalarda bazen Turner fenotipi görülmektedir. Noonan sendromu olarak adlandırılan bu grup Turner sendromundan farklı olarak her iki cinste görülebilir ve otosomal dominant geçişlidir

X monozomisi, monozomiler arasında yaşamla bağdaşan tek anomali olmakla birlikte gelişim bozukluğu yanısıra intrauterin yaşayabilirliği de azaltmaktadır. Bununla birlikte canlı doğanlarda yaşam süresini etkilememektedir (78). Yaşayanlarda esas bulgular olarak kısa boy, gonadal yetersizlik ve çeşitli somatik anomaliler görülür (Tablo: 2) (27) (Resim: 1). Ek bulgular olarak gözde ptoz (%16), strabismus, mavi sklera, katarakt bulunabilir. Deri, özellikle erken çocukluk döneminde boyunda gevşektir ve keloid oluşumuna yatkınlık artmıştır. Hastalarda idiyopatik hipertansiyon, diabetes mellitus, crohn hastalığı, tiroid hastalıkları, obesite ve immunglobulin G düzeyinde düşüklük saptanabilir. Ortalama IQ düzeyleri 95 'dir (27,75).

Tablo :2 - Turner Sendromu (45,X) hastalarında klinik bulgular ve görülme oranları

Klinik Bulgular	%
Kısa boy	100
Fibröz (streak) gonadlar	90
Konjenital lenfödem ve erişkinde el-ayak sırtlarında şişkinliğe neden olması	80
Geniş göğüs (sıklıkla pektus ekskavatumla beraber), inverte- hipoplazik - ayrık meme uçları	80
Kulak anomalisi, belirgin kulaklar	80
Düşük ense saç çizgisi, kısa boyun görünümü	80
Dar damak	80
Küçük mandibula	70
Kubitus valgus	70
Dar, hiperkonveks ve/ veya derin yerleşimli tırnaklar	70
Medial tibianın ekzostoza	60
Böbrek anomalileri (At nalı böbrek, çift veya yarı renel pelvis)	60
Yele ense	50
Kısa 4. Metakarpal- metatarsal	50
Kemik displazisi	50
Pigmente nevus	50
İşitme kaybı	50
Epikantus	40
Distal axial triradius	40
Kardiak anomaliler (aort koarktasyonu, bikuspid aortik valv, valvuler aortik stenoz)	20



Resim: 1- 45,X Turner sendromlu kız hastanın fenotipi (Barr, M.L.: Sexual dismorfism in interphase nuclei. Am J Hum Genet 12: 118-127, 1960 .) (63)

Tanı :

Yenidoğanın küçük olması, el ve ayaklarında lenfödemin (Resim: 2) ve boynunun arkasında deri fazlalığının olması ile Turner sendromu düşünülmelidir. Çocukluk döneminde açıklanamayan boy kısalığı ile birlikte bilinen Turner sendromu bulgularının bulunması tanıyı destekler (24). Fenotip oldukça değişkendir ve monozomi X 'li bir kişide somatik bulguların sadece bir grubu görülür (78). Aslında patognomonik klinik bulgusu mevcut değildir. Gençlik döneminde primer amenore Turner sendromu olasılığını düşündürür. Herhangi kısa boylu bir kızda, başka tanı konmamışsa, Turner sendromu düşünülmelidir. Tanı, sadece kromozom analizi ile konabilir. Turner sendromu için minimal diagnostik kriter, doğumda en azından bir dokuda X kromozomun tamamı veya bir kısmının kayıp olduğu anormal karyotipin bulunmasıdır. Genellikle, perifeik kan lenfosit kültürü yapılmaktadır, fakat bazen tipik bulguların

varlığında lenfosit çalışmaları normal sonuçlanmış ise fibroblast kültürü gerekir. Tanı, sadece yanak mukazası hücresinde X kromatinin araştırılmasına dayandırılmamalıdır (24).



Resim :2 - Yenidoğanın ayaklarında lenfödemini mevcudiyeti (73)

Epidemiyoloji ve Sitogenetik :

Turner sendromu fenotipi yaklaşık 2500 canlı kız doğumda 1 görülmektedir (24). Farklı toplumlarda Turner sendromu sıklığında belirgin farklılık görülmemiştir (78).

En sık monozomi X kromozom içeriği saptanır. 45,X kromozom içeriğinin oluşmasındaki bir mekanizma mitotik veya mayotik bölünme sırasında nondisjunction oluşmasıdır. Nondisjunction, anafaz sırasında kardeş kromatidlerden veya homolog kromatidlerden birinin ayrılamamasıdır. Böylelikle bir yavru hücreye extra kromozom giderken diğeri bu kromozomu içermemektedir. Anöploid anafazda geri kalma ile de ortaya çıkabilir, böylelikle yavru hücrelerde kromozom kaybı olur (75). Çoğu vakada, muhtemelen mayotik nondisjunction nedeni değildir. Down sendromu gibi insan trizomilerinden farklı olarak Turner sendromu riski ileri anne yaşı ile artmamaktadır (78).

X kromozom anomalisi bütün hücrelerde olabilir veya mozaik halinde bulunabilir (63). Mozaizizm, tek bir zigottan kaynaklanan, kromozomal içerikleri farklı

iki veya daha fazla hücre serisinin mevcudiyetine denmektedir. Fertilizasyondan sonra zigottaki mitotik hatalara bağlı olmasına rağmen, anormal kromozom içerikli gametlerden oluşan embriyo daha fazla replikasyon hatası oluşturmaya açıktır. Mozaisizm mevcut olduğunda farklı dokularda ve hatta aynı dokunun farklı bölgelerinde cinsiyet kromozomu içeriği farklılık gösterebilir (75). Otozomal anomalilere oranla cinsiyet kromozom anomalilerinde mozaisizm daha sık gözlenmektedir (63).

X kromozomunun yapısal anomalileri de tanımlanmıştır. Kromozomun longitudinal değil de transvers bölünmesi halinde izokromozom oluşur. Oluşan kromozom ya iki uzun kol ($i(Xq)$) veya iki kısa kol ($i(Xp)$) içerir. Sıkça görülen yapısal anomali $i(Xq)$ 'dur. Delesyon, kromozomun bir kısmının kaybıdır. Uzun koldaki delesyon $del(Xq)$, kısa koldaki delesyon $del(Xp)$ olarak gösterilir. Halka kromozomlar, kromozomda meydana gelen iki kırılma sonucu kırılan uçların birleşmesi ile halka yapının meydana gelmesidir ($r(X)$). Duplikasyonlar, disentrik kromozomlar, inversiyonlar, translokasyonlar, insersiyonlar diğer yapısal anomalileri oluşturmaktadır (75) (Tablo:3).

Tablo :3- Kromozom anomalileri için kullanılan bazı kısaltmaların açıklanması

p	kısa kol	dic	disentrik kromozom
q	uzun kol	t	translokasyon
del	delesyon	ter	kromozom ucu (terminal)
r	halka kromozom	cen	sentromer
i	izokromozom	:	kırılma
mar	marker kromozom	/	mozaisizm
der	derivative kromozom		

Turner sendromunda, 45,X karyotipi % 58 , diğer yapısal anomaliler %13 oranında iken mozaisizm % 29 oranındadır (Tablo 4:) (78).

Tablo: 4- Turner sendromunda saptanan karyotipler ve sıklıkları

Karyotip	Sıklık (%)	Mozaik Karyotip	Sıklık (%)
45,X	58	45,X/46,X,i(Xq)	10
46,X,i(Xq)	6	45,X/46,XX	8
46,Xr(X)	5	45,X/46,XY	6
46,X,del(Xp)	1	45,X/47,XXX	1
46,X,del(Xq)	1	45,X/46,X,del(Xq)	1
46,X,del(Yp)	<1	45,X/46,X,del(Xp)	<1
		Diğer	2
Toplam	71	Toplam	29

Monozomi X 'li canlı doğanlarda ve düşüklerde tek X kromozomunun %75 maternal orijinli, %25 paternal orijinli olduğu saptanmıştır (78). 45,X vakalarında ortalama anne yaşı 28.5, baba yaşı 30.1 'dir (37). Anne yaşı ile ilişki kurulamamıştır (24). Altı farklı mozaik vakasında da ortalama anne yaşı 26.2, baba yaşı 31.5 saptanmıştır. İki grup arasında fark görülmemektedir (32). Mathur'un çalışmasında (1991), maternal kaynaklı X kromozoma sahip (Xm) hastaların annelerinin yaşları ile paternal kaynaklı X kromozomuna sahip hastaların (Xp) annelerinin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer olarak babalarının yaşları arasında fark bulunmamıştır (Tablo: 5) (37). Turner sendromlu düşüğe sahip anneler genç annelerdir. İzo X vakalarında ise baba yaşının ileri olabileceği öne sürülmektedir (24).

Tablo: 5- Yirmibeş 45,X vakasındaki X kromozomunun parental kaynağının parental yaş ile karşılaştırılması

X kromozomunun orijini	Anne yaşı	Baba yaşı
X maternal (Xm)	28.5 +5.9	30.1+5.7
X paternal (Xp)	29.2+7.3	32.7+7.2

X kromozomunun parental orijini ile ilişkili olarak fenotipik farklılıklar saptanmadığından, Turner sendromunda imprinting rolünün olmadığı düşünülmektedir (Tablo: 6) (37).

Tablo: 6- Yirmibeş 45,X Turner sendromlunun bulgularının parental kaynağa göre karşılaştırılması

X kromozomun orijini	Doğum ağırlığı (kg)	Turner Boy persentili	Yele ense	Kardiak anomali	Renal anomali	Anti-tiroid antikorlar
Xm (maternal)	3.02+0.6	%55	3/18	7/18	3/18	5/18
Xp (paternal)	2.67+0.5	%55	0/7	3/7	0/7	1/7

Bir çalışmada ise, boy gelişimi, kardiovasküler anomaliler ve yele ensenin maternal X ile korele olduğu saptanmış ve bu nedenle fenotipte imprinting rolünün olabileceği ileri sürülmüştür (8). Ayrıca paternal X kromozomuna sahip hastalarda sosyalleşmenin maternal X kromozomuna sahip hastalara oranla daha iyi olduğu saptandığından X kromozomunda sosyalleşmeden sorumlu genin imprint olduğu ve anneden kalıtıldığı takdirde eksprese olamadığı ileri sürülmüştür. Bu lokus bir olasılıkla, X inaktivasyonundan kaçmakta ve perisentromerik bölgede bulunmaktadır (55).

Sitogenetik çalışmanın yapılmasının bir önemi de 45,X/46,XY mozaiklerini saptamaktadır. Y kromozom mevcudiyetinde pubertede virilizasyon ve gonadoblastoma riski artmaktadır. Y kromozom materyalinin saptanmasında insitu hibridizasyonun yapıldığı moleküler teknikler ile sitogenetik çalışmaların kombine edilmesi önemlidir (24). Y kromozomun cinsiyet belirleyen geninin (SRY) PCR ile çalışılması 40 Turner sendromu hastasından 1 'inde daha önce tanımlanmamış Y kromozom materyalini saptamıştır (38).

Kalıtım :

Genel olarak, Turner sendromu ailevi değildir ve Turner sendromlu çocuğa sahip olan annenin kromozom anomalili ikinci çocuğunun veya düşüğünün olma riski artmamaktadır. Başka diğer nedenlerden anöploidiye yatkınlığı olduğu düşünülen annelerde Turner sendromu insidansında artma saptanmamıştır. Mozaik olan Turner sendromlu annelerin, kromozom olarak mozaik olan Turner sendromlu kız çocuklarının olmasına eğilimi artmış olabilir. X kromozom delesyonlu fertil Turner kadınlarının aynı delesyona sahip kız çocuğu doğurmalarına ait raporlar mevcuttur (24).

Prenatal Kayıp ve Prenatal Tanı :

Monozomi X, spontan abortuslarda daha sık görülmektedir (78) ; erken abortusların %50' sinde bir kromozom anomalisi vardır ve 1/5 'i 45,X karyotipine sahiptir (7). Yine tüm konsepsiyonların %1-2'si 45,X karyotipine sahiptir. 45,X fetuslarının yaklaşık %98-99 'u 28. gebelik haftasında ölür (78).

45,X erken ölümü plasental disfonksiyon nedeni ile olabilir. Embriyonik ve fetal hayatta devamlılık gösteren ve canlı doğan Turner sendromluların bazı dokularında veya plasentasında 46,XX hücrelerin bulunması gerektiği öne sürülmüştür. Plasentanın detaylı kromozom analizleri yapılamamıştır (24). Saenger yayınında, Held 'in (1992) canlı doğan 45,X karyotiplilerin hepsinin olmasa da çoğunun erken zigot evresinde mitotik hatadan kaynaklandığını ve böylelikle aslında mozaik olduklarını önerdiğini belirtmiştir. Erken gebelikte yaşayabilirlik ikinci X kromozomunun minimum fragmanının varlığını gerektirmektedir. Held, bu fragmanların hücre seleksiyonu veya selektif kromozom kaybı ile gebelik boyunca elimine olduğunu önermiştir. Saptanamayan cinsiyet kromozomu mozaizminin sıklığı % 50 'den fazla olabilir. Rekombinant DNA teknolojisi cinsiyet kromozomu anomalilerinin moleküler düzeyde incelenmesini sağlamaktadır, böylelikle gizli mozaizm elimine edilmiş olur (52).

Spontan düşüklerle kayıp olan 45,X konsepsiyonlarında mozaizmin sıklığı 45,X karyotipli yenidoğanlara oranla daha az görülmektedir (24). Mozaik Turner kızları, genellikle

normal karyotipe sahip hücre içerir; bu durum fetal yaşayabilirliğin artmasına ve daha az ciddi fenotipin gelişmesine neden olmaktadır (78). Bazı araştırmacılar da doğan Turner sendromluların daha iyi genetik yapılarının olduğunu söylemiş, lenfatik kanalların erken açılmasını sağlayan nadir bir genin varlığından bahsetmiş ve böylelikle embriyonik veya fetal dönemde ödem tolere edilebileceği ileri sürülmüştür. 45,X 'e oranla izokromozom X konsepsiyonlarının da erken dönemde daha az oranda letal oldukları, mekanizması tam bilinmemekle beraber Xq' da bazı lokusların tek dozdan fazla bulunmasının fetoprotektif olduğu öne sürülmüştür, çünkü yenidoğanda %10 oranında görülen i(Xq) kromozomu düşüklerdeki embriyo ve fetuslarda saptanmamıştır (78, 24).

Ultrasonografide fetal ödem veya hidrops saptanması Turner sendromunu düşündürür, septasyonlu nukal kitlenin varlığı bu olasılığı artırır. Anne serumunda ve amnion sıvısında alfa- fetoprotein düzeyi yüksek olabilir. Kesin tanı amniosentez veya koryon villus biopsisinden elde edilen materyaldeki sitogenetik çalışma ile konur (24).

K r a n i o f a s i a l g ö r ü n ü m :

Karakteristik olarak üçgen yüz görünümü, antimongoloid göz aksı, epikantus, ptoz, kısa- geniş boyun, düşük ense saç çizgisi, sıklıkla yele ense, orta yüz hipoplazisi, hipoplazik maxilla, yüksek damak, posterior kranial fossanın çukurluğu, mandibuler ramilerin ayrıklığı ile beraber hipoplazik mandibula mevcudiyeti görülmektedir. Kulaklar, yukarı dönük kulak memeleri ile beraber belirgin olabilir. %2-3 'ünde yarık damak- dudak ve %1 'inde koanal atrezi mevcuttur.

% 80 'inde kronik otit, % 15-20 'sinde işitme bozukluğu mevcuttur; işitme kaybının en önemli nedeni kronik ortakulak iltihabıdır, genede hem ileti tipi hem de sensörinöral tipte işitme kayıpları görülmüştür. Sinüzit ve mastoidit yüksek sıklıktaadır. Erişkin Turner sendromluların % 5-10 'unda kolesterolozis görülmektedir. Dişler kalabalıktır ve ortodontik tedavi genellikle gerekmektedir. Göz bulguları ise strabismus, ptoz, katarakt, nistagmus, gece körlüğü ve görme bozukluklarıdır (24).

Deri, tırnaklar ve saçlar :

Yele ense ve düşük ense saç çizgisi fetal hayatta gelişen kistik higromanın resolüsyonu ile oluşmaktadır (24). El ve ayaklardaki konjenital lenfödem büyük olasılıkla lenfatik obstriksiyon ile oluşmaktadır ve tırnak malformasyonu sekonder deformite olarak gelişebilir (78). Tırnaklar hipoplazik, konkav veya konvektir. Ayak baş parmak tırnağı sıklıkla yukarı dönüktür. Ayak tabanı hemanjiomları tanımlanmıştır. Keloid oluşumuna yatkınlık artmıştır. Pigmente nevus sıktır, geç çocuklukta ortaya çıkmaktadır ve malignleşme oranında artış saptanmamıştır. Az bir grupta seboreik dermatit ve cilt kuruluğu vardır. Aksiller ve pubik kıllanma az olsa dahi yüzde hirsutizm olabilir. Dermatoglifiklerinde, parmak uçlarında düğüm ve distal triradius oranında artma mevcuttur (24).

İskelet Anomalileri :

Kemik bulguları çok çeşitlidir; kısa 4. metakarpal ve metatarsaller, kısa distal falanksalar, karpal kemiklerde artmış angulasyon, karpal kemiklerin füzyonu, pes kavus, madelung deformitesi, proksimal medial tibial metafizlerin düzensizliği, Schmorl ' un nodülleri ve vertebranın Scheurermann hastalığı, pelviste android konfigürasyon, orta yüz hipoplazisi, kısa kranial baz ve kranial bazda geniş açının mevcudiyeti gibi bulgular görülebilir. Turner sendromluların % 10-15 'inde skolyoz mevcudiyeti ve lumbar lordozun yokluğu görülmektedir. Yenidoğanların % 5-10 'unda konjenital kalça çıkığı görülmektedir. Dizlerin anterior dislokasyonu rapor edilmiştir.

Osteoporoz yüksek sıklıkta, erken yaşta görülmektedir ve nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Turner sendromlu yaşlı hastalarda osteoporozun tıbbi bir problem olup olmadığı veya menapoz sonrası görülen osteoporozla benzer olup olmadığı bilinmemektedir. Osteoblastik kemik yapımı azalmıştır, osteoklastik kemik yıkımı ise normaldir. Bazı araştırmacılar ise osteoblast fonksiyonunun normal olduğunu ve renal vitamin D metabolizmasının bozuk olduğunu öne sürmüşlerdir (24).

Gonadal Yetersizlik ve Hormon Tedavisi :

Fetal dönemin 12. haftasından önce, 45,X karyotipi mevcudiyetinde, overler histolojik olarak normaldir ve ova içerir, fakat zamanla oositlere oranla folikül hücrelerinin sayısı azalır. Oositler, ikinci X kromozomu eksikliğinde 46,XX oositlerine oranla hızla dejenere olurlar ve böylelikle doğumda çok az veya hiç bulunmazlar. Over dokusunun mevcut olmadığı fibrotik (streak) gonadlar gelişir (24). Over yetersizliğinin birçok nedeni olabilir. Burgoyne ve Baker (1984), germ hücrelerinin kaybına mayoz sırasında tam olmayan (inkomplet) kromozom eşleşmesinin neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu hipotezle uyumlu olarak, over yetmezliğinin sadece monozomi X' de değil, parsiyel otozomal anöploidilerde de sık görüldüğü yakın zamanda saptanmıştır. Diğer çalışmalarda ise, mayotik eşleşmeyi etkilemeyeceği düşünülen interstisiyel X kromozom delesyonları ile over yetmezliğinin geliştiği saptanmıştır, bu durum spesifik gen ürünlerinin eksikliğinin oosit kaybında önemli olduğunu işaret etmektedir (78).

Over dokusu bulunmadığından normal hipofizer feedback olmaz, gonadotropin düzeyleri yükselir ve hatta doğumda da yüksek saptanabilir. İlk yaşta sıklıkla serum gonadotropin düzeyleri yüksek bulunabilir. 3-8 yaşları arasında gonadal disgenezi olsa dahi gonadotropinler yükselmez, gençlik çağında gonadotropin yüksekliği saptanır (24). Puberteden sonra streak gonadlarda, Leydig hücrelerine benzer epiteloid hücre kitleleri değişken sayıda bulunmaktadır. Bu hücrelerin androjen salgılamasına bağlı olarak hastalarda hafif derecede pubik ve aksiller kıllanma görülebilir, fakat sekonder seks karakterleri tam gelişim göstermez (75). 45,X karyotiplilerde nadir olmakla birlikte Turner sendromluların % 5-15 'inde spontan puberte gözlenir. Nonmozaiklerin %10 'u ve mozaiklerin % 20 'sinde spontan mensturasyon görülür ve pubertenin başlaması için tedavi gerekmemektedir. Spontan puberteye sahip olanların çoğunda ise düzensiz mensturasyon ve prematür menapoz görülmektedir (24). Nadir olarak kliteromegali doğumda veya pubertede saptanabilir ve streak gonadlardaki 'leydig hücrelerinin ' androjen salgılamasına bağlı olabilir (75).

Hormon eksikliği saptanmadığı sürece hormon replasman tedavisi yapılmamalıdır. Tedavi siklik progesteron ve östrojen verilmesine dayalıdır. Osteoporoz ve ateroskerozu engellemek için de tedavi önemlidir (24).

Fertilite :

45,X kadınlarda fertilite nadirdir, fakat mozaik, X kromozom delesyonlu veya spontan puberte olan hastalar daha sık olarak fertil olabilir. Spontan puberte olanlarda erken menapoz görülme olasılığı yüksektir. Mozaik olmayan 45,X Turner sendromluların ondan fazlasında konsepsiyon ve X kromozom mozaiksizmlilerinin ise yüzden fazlasında gebelik rapor edilmiştir. Gebeliğin düşükle (%50 oranında) ve kromozomal anomalili çocuğun doğması ile sonuçlanması yüksek olasılıktadır, çünkü cinsiyet kromozomlarının ve otozomların nondisjunction oranı yüksektir. Rapor edilen vakalarda, Turner sendromlulardan doğan çocukların 1 / 3 'ünde konjenital anomali mevcuttur, bunun nedeninin kromozomal olup olmadığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Gebe kadınlara prenatal tanı önerilmektedir (24).

Büyüme Problemleri :

Turner sendromunda görülen gelişimsel anomalilerin patogenezi tam açıklanamamıştır. Zinn yayınında, Simpson ve LeBeau 'nun (1981) tam veya kısmi monozomi X 'li fibroblastlarda, invitro olarak, hücrenin iki katına çıkma zamanında uzama saptadığından generalize hücresel defektin büyüme geriliğine neden olduğunu öne sürdüklerini belirtmiştir. Bunun yanısıra farklı sonuçlar ileri süren başka çalışmalar da mevcuttur (78).

X monozomisi veya mozaiksizmin mevcudiyeti fark etmeksizin Turner sendromluların % 95 - 100 ' ünde gelişme geriliği mevcuttur (52). Tanı % 15 oranında doğumda konur ve çoğunu 45,X grubu oluşturur. 10 yaştan sonra tanı alanlar ise % 56 oranındadır (36). Ortalama doğum boyu yaklaşık 48 cm.dir, normal doğum boyundan ortalama 2.8 cm. kadar kısadır. Ortalama doğum kilosu 2800 gr.dır, normal doğum kilosundan 500 gr. azdır (Tablo: 7). Doğum kilosu ile erişkin boyu arasında ilişkinin olduğu düşünülmektedir (24).

Tablo: 7- Dört çalışmaya ait doğum kilosu ve boyu sonuçları :

Yazar	Sayı	Doğum kilosu (gr.)		Sayı	Doğum boyu (cm.)	
		Ort. $\pm$ SD			Ort. $\pm$ SD	
Ranke (1983)	57	2828	573	49	48.3	3.2
Brook (1974)	55	2810	510	36	47.6	2.8
Lenko (1979)	30	3160	390	30	48.4	1.9
Park (1983)	99	2860	554	----	----	----

Kısa boy, hem intrauterin büyüme geriliğine hem de 3-13 yaş arasında büyümenin azalmasına bağlıdır. Boy gelişimini birçok faktör etkileyebilir : karyotip, doğum kilosu ve boyu, etnik köken, ebeveynlerinin boyları, ek malformasyonlar, sosyal yapı, hormonal durum. Fonksiyone olan over dokusunun boy gelişimi açısından etkisi olabilir.

Boy ile ilgili yayınlanan çalışmalar az verilerden oluştuğundan kesin sonuca varılması açısından yetersizdir. Farklı raporlar arasında karşılaştırma yapmak da güçtür, çünkü incelenen topluluklar farklıdır. Bu hastalarda zamanla gelişebilen, over disfonksiyonuna bağlı olmayan, hormonal bozukluklar da değişik sonuçlara neden olabilir. Bu durumlara rağmen ortaya çıkan kesin gözlemler mevcuttur. Doğumdaki boy maternal boyla ilişkili olsa dahi kısadır. 1963 'de Lemli ve Smith, kiloya oranla doğum boyunun belirgin olarak az olduğunu söylemişlerdir, Ranke (1983) ise bu sonuca varmamıştır. Doğumdan itibaren 3 yaşa kadar boy uzunluğu normal populasyonun altındadır, fakat 3 yaşına kadarki ortalama boy uzaması normale yakın saptanmıştır. İlerleyen yıllarda boy uzaması normalin altında kalır ve 14 yaşta en aza iner. Ortalama erişkin boyu ortalama populasyon boyundan 3SD altında olur (48). Ullrich tarafından ilk kez tanımlanan hasta 1987 yılında 66 yaşında iken 144.5 cm idi (49). Tedavi edilmeyenlerde erişkin boyu 122 - 152 cm., ortalama 142 - 146 cm.dir. 45,X nonmozaik Turner sendromluların boyunun, mozaik veya i(Xq) kromozom anomalisine sahip Turner sendromlulara oranla, daha kısa olacağı ileri sürülmüştür, fakat tüm araştırmalar bu görüşü desteklememiştir (24). Bir çalışmada ise del(Xq) 'lu hastaların daha uzun olduğu saptanmıştır (9).

Boy uzunluğu ebeveynlerinin boyu ile de ilişkilidir. Böylelikle, boy kısalığına neden olan faktörlerin boyun poligenik regülasyonunu ortadan kaldırmadığı ileri sürölmektedir (48). 45,X 'lilerde maternal boy uzunluğu ile Turner sendromu erişkin boyu arasında yüksek korelasyonun olduğu saptanmıştır. Bu durum hastalarda paternal X kromozomunun daha fazla kayıp olduğunu desteklemektedir (49). Büyüme değeriendirilirken kronolojik yaşı göre boy ortalamasının 2SD altında olması vede düzeltilmiş ortalama ebeveyn boyundan 2SD altında olması ile hastada Turner sendromu düşünölmelidir. Bu bulgu önemlidir, çünkü tipik bulgular çok az olabilir veya hiç bulunmayabilir.

Spontan puberte ile az oranda büyüme artışı görölmektedir. Spontan puberte görölmeyen hastalarla karşılaştırıldıklarında ise prepubertal büyüme miktarı ve erişkin boyları benzerdir. Spontan puberte olan vede olmayan hastaların boyları arasında belirgin farklılık görölmemiştir (36).

Doğumda kemik yaşı normaldir. İlk yılda kemik gelişiminde önemli yavaşlama olmaktadır. Kemik yaşı yaklaşık 12 yaşa kadar normal çocuklarla aynı hızda gelişim gösterirken bu yaştan sonra kronolojik yaştan 1 sene geri kalmaya başlamaktadır. 19 yaşından evvel epifizler kapanmaz (48). Boy ile kemik yaşı arasında lineer bir ilişki vardır. Bir kemik yaşı artışı ile büyüme hızı 4.44 cm. olmaktadır (52). Boy tahminleri Bayley Pinneau eğrileri ile yapılabilir. Büyüme hızı az ise büyüme hormonu eksikliği veya hipotiroidizm ekarte edilmelidir (24).

Klasik olarak Turner sendromu hastalarında büyüme hormonu eksikliği yoktur. İlaçla stimülasyon ile oluşan büyüme hormonu (GH) düzeyi 10 ng/ml 'i geçse de yaşlandıkça GH sekresyonunda fonksiyonel azalma görölmektedir. Ranke (1987), 8 yaşından sonra endojen GH düzeylerinin normalden düşük olduğunu göstermiştir. IGF-1 (İnsüline benzer büyüme faktörü) de normal sınırın altına düşer. Hastalarda endojen östrojen olmadığından pubertede artması beklenen GH ve IGF-1 'de artma olmamaktadır. Östrojen verilmesi ile GH 'nun gelişimdeki artışının gecikmesi engellenmektedir, fakat düşük düzeyde verilışı kemik yaşını ileri yaparak boyun uzama potansiyelini de etkileyebilir. Büyüyen dokular GH 'na rezistan da olabilir. Klasik GH eksikliğinde kullanılan dozun % 25 fazlası ile bu direncin önüne geçilebilir (52) .

Normalle karşılaştırıldığında kilo orantısız olarak artmaktadır ve genellikle 12 yaş sonrasında kilo / boy oranı artmış olur. Diğer orantısızlıklar, örneğin geniş göğüs, geniş kalça ve kısa bacaklar rapor edilmiştir (24).

Sonuç olarak büyüme aşağıdaki bulgularla karakterizedir : (Ranke, 1994).

- 1.) Gebelik haftasına göre yenidoğanlar kısadır.
- 2.) Normal kızlara oranla büyüme fazı uzamıştır.
- 3.) Erişkin boyu parental boy ile koreledir.
- 4.) Ortalama erişkin boyu popülasyondaki normal kadın boyundan yaklaşık 20 cm. kısadır.
- 5.) Karyotiplere göre farklılık olduğuna dair yeterli bilgi mevcut değildir.
- 6.) Gonadal aktivitenin mevcudiyetinin erişkin boy gelişimine önemli etkisi görülmemiştir

16 yaşından sonraki tedavinin erişkin boy gelişimini etkilemediği görülmektedir. Ranke (1994), 14 yaşından sonra östrojen ve / veya oxandrolon tedavisi alan 220 hastanın tedavi almayan grupla benzer boya ulaştığını saptamıştır. Çocukluk yıllarında oxandrolonun (GH 'la birlikte veya tek başına) büyüme hızını arttırdığı bilinmekle beraber erişkin boyuna etkisi kesinlik kazanmamıştır. Düşük dozda östrojen de bu etkiyi gösterir, fakat kemik yaşı da arttırdığından erişkin boyunda fazla bir artma beklenmemektedir. Spontan puberteye sahip hastalarla spontan puberte olmayan hastaların boyları arasında belirgin farklılığın olmaması bu bulguları desteklemektedir (49).

Kardiovasküler Anomaliler ve Lenfödem :

Yenidoğanların % 80 'inde lenfödem mevcuttur, özellikle distalde, el ve ayak sırtlarındadır. 45,X fetusları, interstisiyel sıvının birikmesine bağlı olarak lenfödem veya hidrops gösterirler. Lenfödemin, inutero lenf kanallarının konjenital hipoplazisi, geç maturasyonu ve geç kanalizasyonu nedeni ile oluştuğu düşünülmektedir. Turner sendromu fetuslarının anatomisinin incelenmesi ile gebeliğin 6-8. haftaları arasında gelişmeye başlayan lenfatik ve venöz kanallar arasındaki normal bağlantının boyunda olmadığı saptanmıştır. İnutero embriyonik keselerin mevcudiyeti ciddi lenfödeme neden olmaktadır, özellikle boyun bölgesindedir ve Turner sendromu abortusunda sıklıkla görülmektedir (Resim: 3). Doğuma

kadar kistik higroma kayıp olur ve periferik ödemli hastaların yaklaşık yarısında boyunda deri kıvrımlarına, düşük ense saç çizgisine ve yukarı dönük kulak lobülleri ile belirgin kulaklara neden olmaktadır. Genellikle çocukluk döneminde periferik ödem azalır ve hafif şişkin parmaklara neden olur. Östrojen tedavisi sırasında ödem tekrar gelişebilir. Diğer sitogenetik varyantlara oranla 45,X karyotipinde lenfödem daha sık görülmektedir (78, 24).



Şekil : 3- Turner sendromu abortusunda kistik higroma mevcudiyeti (7)

Konjenital kalp hastalığı % 17 - 47 oranında görülmektedir. En sık aort koarktasyonu (% 2 - 19) ve biküspid aortik valv (% 9 - 34) saptanmaktadır (21). Konjenital kalp hastalığının her tipi için yüksek risk vardır (24). Aortik valv hastalığının ve aort koarktasyonunun 45,X karyotipinde, pulmoner stenozun ise mozaik monozomi X karyotipinde ve Noonan sendromunda daha sık görüldüğü söylenmiştir (24,21). Konjenital kalp hastalığı en sık olarak 45,X karyotipli hastalarda (%38), ikinci sıklıkta mozaik monozomi X karyotipli hastalarda (%11) görülürken, X kromozomunun yapısal anomalisine sahip hastalarda kardiovasküler malformasyonlar saptanmamıştır (21). İlginç olarak, aort malformasyonu ile yele ense arasında ilişkinin olduğu görülmüştür, bu durum bu anomalilerin

ortak etyolojisinin olduğunu düşündürmektedir (78). Çocukluk dönemindeki tüm hastalara kardiak ultrason incelemesi yapılmalıdır (24).

Nadiren diğer vasküler malformasyonlar, örneğin intestinal telenjektazi, hemanjiom ve venöz ektazi rapor edilmiştir. Normal toplumda % 20 - 40 oranında multipl renal arterler görülürken Turner sendromlularda % 90 oranında görülmektedir. Ekstra renal arterlerin hipertansiyon, renal arterlerin fibromusküler hipoplazisi veya yapısal renal anomaliler ile ilişkisi görülmemiştir. Koarktasyonlu ve renal anomalili hastalar tedavi edilse bile hipertansiyon % 20 oranındadır ve hastalarda normal serum renin düzeyi mevcuttur. Hipertansiyonun obezite ilişkili olduğu önerilmiştir (24).

Genitoüriner Sistem Anomalileri :

Herhangi bir karyotipin renal anomalilerle tercihan ilişkili olduğu saptanmasa da 45,X veya mozaik 45,X karyotipli hastalarda, X kromozomunun az kaybına sahip hastalara oranla, daha sık renal anomalinin görüldüğü saptanmıştır. Yele ense ile renal anomaliler arasında ilişki görülmemiştir (35). Böbreklerin yapısına veya pozisyonuna bağlı anomaliler tüm hastaların % 33 - 60 'ında görülmektedir, normal doğumda ise % 10 oranındadır (24). Renal anomaliler geniş bir spekturumdadır. Renal malformasyonların etyolojisinde heterojenitenin olduğu öne sürülmektedir. At nalı böbrek % 10 sıklıktadır. At nalı böbrekte Wilms tümörü yüksek sıklıkta görülmektedir (35). Çift toplama sistemi mevcudiyeti veya bir böbreğin eksikliği % 20, malrotasyon % 15, gizli hidronefroz % 6 - 10 oranındadır. Nadiren vaginal agenezi de tanımlanmıştır. Bu nedenlerle Turner sendromu tanısından sonra batin ultrasonografisi yapılmalıdır (24).

Tiroid Anomalileri :

Çocukluk ve yetişkin döneminde tiroid hastalığının gelişme riski yüksektir. Normal popülasyonda olduğu gibi risk yaşla artmaktadır (43). Normal erişkin kadınlarda % 20 oranında görülen tiroid otoantikorları Turner sendromlularda % 50 - 60 oranındadır. Tiroid antikorları yüksek sıklıktadır, fakat akut hipertiroidizm nadiren görülmektedir.

Otoimmün hipotiroidizm % 20 - 30 'unda mevcuttur (24). Yüksek antikor titresinin saptanması hastanın tiroid fonksiyonunu göstermemektedir, fakat tiroidin periyodik olarak değerlendirilmesini önermektedir. Antikor titreleri 10 yaştan sonra düzenli olarak bakılmalıdır. Anti-tiroid antikor titre pozitifliği i(Xq) kromozomlu hastalarda yüksek sıklıkta saptanmıştır (43). İzokromozom X 'li hastalarda akut Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığının diğer X kromozom anomalili hastalara oranla daha yüksek sıklıkta olduğu önerilmiştir (24). İzokromozom X 'li hastalarda tirodit gelişme riski % 57 'dir (14). Bir X kromozomunun eksikliği tiroid hastalığının yüksek sıklıkta görülmesi ile ilişkilidir, fakat X kromozomunun fazla genetik materyalinin mevcudiyeti tiroid hastalığının gelişimine daha da fazla neden olduğu görülmektedir (15). Turner sendromunda büyüme geriliği karakteristik olduğundan hipotiroidi atlanabilmektedir. Hormonal tedaviden evvel tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır (43).

O t o i m m u n H a s t a l ı k l a r :

% 5 'inde diabetes mellitus görülür, % 25 - 60 'ında oral glikoz tolerans testi bozuktur. İnflamatuar bağırsak hastalıkları, özellikle i(Xq) hastalarında artmıştır (24). Gardner (1974), bazı vakalarda intrahepatik fokal safra stazını rapor etmiştir. Bu hastalığın etyolojisi açıklanamamıştır (19).

K a n s e r :

Reprodüktif sistem tümörlerinin görülme sıklığı normal topluma göre artmıştır. Major risk Y kromozom mozaizmlerindedir(24). Gonadoblastoma görülme yaşı oldukça değişkendir, en erken 6 yaşta görülmüştür. Risk gonadotropinlerin düzeyi arttıkça artmaktadır. 30 yaşındaki 45,X/46,XY hastasında gonadoblastoma riski % 25 'dir. 45,X/46,XY hastalarının fibröz gonadları okula başlamadan önce alınmalıdır. Y materyali mevcudiyetinde, tümör metastaz olmasa ve düşük grade malign potansiyele sahip olsa da streak gonadın profilaktik eksizyonu gerekmektedir (52). Sırf östrojenin uzun süreli kullanımı uterusun adenokarsinoma riskini arttırmaktadır (24).

Mental Retardasyon, Öğrenme Güçlükleri ve Psikişik Durum :

Mental retardasyon, genellikle başka ek kromozom anomaliliğinin mevcudiyetinde görülmektedir. Aksi taktirde orta - ciddi düzeydeki mental retardasyon oranı artmamıştır veya çok az artmıştır. Konum belirleme yeteneği, matematik işlemi yapma problemleri olabilmektedir. İnce motor hareketlerde ve görsel - hareket organizasyon kabiliyetinde yetersizlik görülebilmektedir. Algılama bozukluklarının ve davranış bozukluklarının görülme oranı artmıştır. Konuşma, konsantrasyon ve hatırlama kabiliyetleri de bozuktur.

Anoreksi nevroza, manik depresif hastalık, paranoid şizofreni görülebilmektedir. %10 'unda major depresyon saptanmaktadır, fakat bu oran normal kızlardan çok farklı değildir. Spesifik Turner sendromu kişiliğinin olup olmadığı tam açıklanmamıştır ve eğer böyle bir kişilik varsa östrojen düşüklüğünün erkenden olmasına bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Diğer kısa boylulara oranla sosyal ilişkileri ve insanlarla yakın ilişki kurmaları zayıftır (24). Çocuksu, hiperaktif, sinirli ve güvensizdirler. X monozomisi veya mozaizme sahip hastalara oranla X kromozomunun yapısal anomalisine sahip hastalarda davranış problemleri daha fazla görülmektedir (51).

Turner sendromunda X ve Y kromozomları :

X kromozomunda normal over fonksiyonu ve normal boy gelişimi için determinantların (gen / genler) bulunduğu öne sürülmektedir. Bu determinantların sayısı ve loklizasyonu kesinlik kazanmamıştır. Over gelişimi ile boy gelişimini düzenleyen gen ürünlerinin yapısına ait bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle bu determinantlar genotip - fenotip korelasyonu kurularak lokalize edilmeye çalışılmaktadır (54). Turner fenotipi ile ilişkili olabilecek gen veya genlerin tanımlanabilmesindeki zorluk aynı karyotipe sahip hastalar arasında fenotipik değişkenliğin olmasıdır. Şu anki analitik metodlar ile karyotipik ve fenotipik değişiklikler direkt olarak korele edilememekle birlikte X kromozomun belli bölümlerinin delesyonu ile fenotipik bulgular arasında bağlantı kurularak Turner lokusunun haritalanmasına çalışılmaktadır (16, 78). Genotip - fenotip çalışmalarında amaç, kısa boya, Turner stigmalarına neden olan ve germ hücrelerinin olgunlaşması ile gonadal farklılaşmayı yöneten gen sekanslarının haritalanıp izole edilmesi ve klonlanmasıdır (52). Şekil : 1 'de X kromozomunu görülmektedir.

Bu amaçla daha önce yapılan çalışmalarda sitogenetik teknikler yeterli değildi. Çoğu çalışmada kromozom analizleri sadece lenfosit kültürlerinden elde edilebilmiştir, böylelikle somatik mozaisizm saptanmamış olabilir. Mozaik olmadığı kesin saptanan farklı Xp veya Xq delesyonlu hastalarda ise benzer fenotipler gözlenmiştir (Therman, 1990 ; Epstein, 1988). Bu sorunlara rağmen genel olarak kabul edilen bazı sonuçlar mevcuttur. Xp distalinde boyu belirleyen bir lokus bulunmaktadır. Xq 'da fetal yaşanabilirlik açısından gerekli genler bulunmaktadır, çünkü düşüklere oranla yenidoğanlarda 46,X,i(Xq) daha sık görülmektedir. Xp ve Xq normal over fonksiyonu için gerekli lokuslar içermektedir. Xq kolunun tam veya kısmi delesyonu gonadal disgenezi ve infertilite ile ilişkilidir (78). Hastaların tipik bulgularının Xp delesyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür (Ferguson Smith, 1965). Bu klinik bulgular, kısa boy, geniş göğüs, intermamiller mesafe artışı, yele ense, konjenital lenfödem, kısa 4. metakarpal, hipoplazik tırnaklar, multipl pigmente nevus ve aort koarktasyonudur. Klinik bulgular ile mozaisizmin derecesi arasında kabaca ilişki vardır. İzokromozom X hastaları, intrauterin ödemden oluşabilecek bulgulara daha az sahiptirler (24).

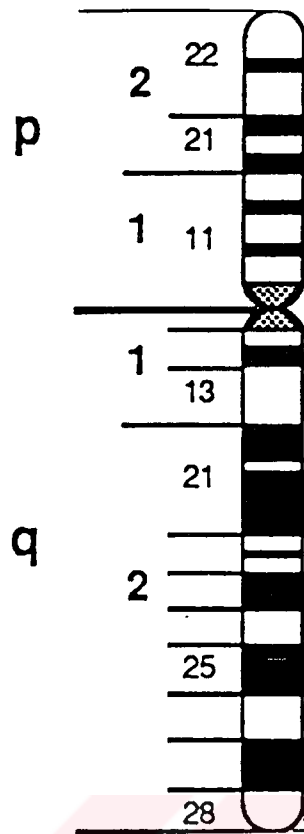
Kızlarda X - bağımlı genlerin normal gelişim için diploid dosajda olması gerektiğinden tek X kromozomuna sahip normal erkeklerin, bir olasılıkla, Y kromozomlarında fonksiyonel olarak eşdeğerli gen veya genler bulunmaktadır. Gerçekten de, X inaktivasyonundan kaçan bazı X-bağımlı genlerin fonksiyonel Y homologu bulunmaktadır. Ferguson Smith 'in bu genlerin saptanmasından çok önce tartıştığı gibi, Turner genleri bir olasılıkla inaktivasyondan kaçan ve fonksiyonel olarak Y homologu olan X - bağımlı gen seti içindedir (78). X ve Y kromozomlarının kısa kollarının terminal bölgeleri Turner sendromu geni için aday bölgelerdir: cinsiyet kromozomları 2.6 megabazlık terminal psödotosomal bölgede (PAR1) mayotik rekombinasyona uğrarlar, böylelikle X ve Y bağımlı PAR1 genlerinde nükleotid sekanslarının benzer olması sağlanır. Bunun yanı sıra incelenen tüm PAR1 genleri X inaktivasyonundan kaçmaktadır (50).

XY dişilerine ait çalışmalarla bu görüş desteklenmektedir. Bu hastalar iki gruptur. İlk grubun çoğunda intakt Y kromozomu bulunmaktadır. Hastalarda over yetersizliği mevcuttur, fakat Turner sendromunun somatik bulguları görülmemektedir. Çoğunda, Yp distalinde bulunan, cinsiyet belirleyen gen olan SRY geninde noktasal mutasyon mevcuttur. İkinci grup, daha nadirdir, Yp 'nin bir kısmında delesyon mevcuttur; kız olarak gelişirler, çünkü delesyon SRY 'i içermektedir. Bu gruptaki bir düzineden fazla kız incelendiğinde çoğunda bir veya daha fazla somatik bulgunun mevcut olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda en sık olarak konjenital lenfödem görülmüştür. Bu grup XY kızlarındaki fenotipi açıklayan durum; Yp delesyonu sadece SRY 'i içermez, fakat lenfatik gelişim için önemli Turner geninin Y - bağımlı kopyasını da içerir (78). Turner fenotipi veya en azından extragonadal komponent, X ve Y kromozomlarında ortak olan gen veya genlerinin iki kopya yerine bir kopya bulunması nedeni ile oluşmaktadır (17). Ogata yayınında, Buhler (1980) ve Zuffardi (1982) 'nin Xp ucunda olduğu gibi Yp ucunda büyüme genlerinin bulunduğunu ileri sürdüklerini belirtmiştir (42). 46,X,del(Yp) 'li kızların çoğunda dengesiz X ; Y translokasyonu bulunmaktadır. Bu hastalarda iki kopya PAR1 geni mevcutken Turner fenotipinin gelişmesine rağmen normal boyun saptanması boy lokusunun bu bölgede mevcudiyetini desteklemektedir. Cinsiyet kromozomunun yeniden düzenlenmesi ve kısmi PAR1 delesyonuna sahip hastaların incelenmesi ile 700 kb.lık bölgenin kısa boyu kontrol eden lokus olduğu düşünülmektedir (50).

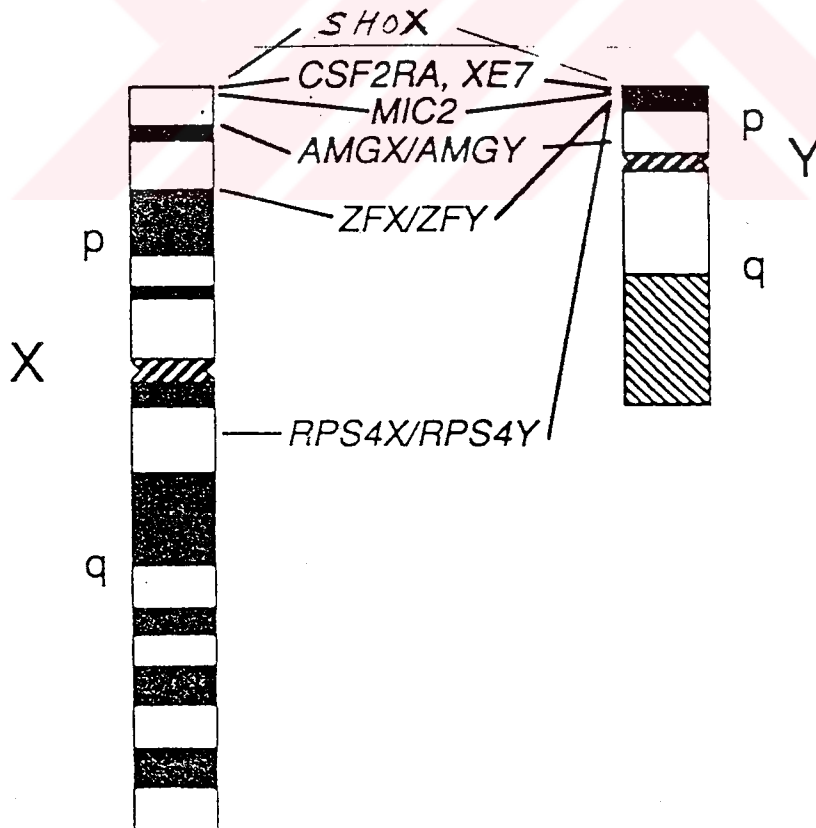
Y kromozomlarındaki delesyonların moleküler problemlarla değerlendirilmesi ile cinsiyeti belirleyen lokusun ve Turner lokuslarının ayrı genetik lokuslar olduğu ve Yp 'deki 90 kb'lık bölgenin Turner genini içerebileceği ileri sürülmüştür (1A1B intervali). RPS4Y geni bu bölgede tanımlanmıştır. X-bağımlı homoloğu olan RPS4X inaktivasyondan kaçmaktadır (78). X inaktivasyonundan kaçan diğer X - Y homolog genler MIC2 ve ZFX genleridir. Bu genlerin tersine RPS4X Xq 'da haritalanmıştır. RPS4 geni, 40 S alt ünitesinin komponenti olan ribozomal protein S4 'ün fonksiyonel olarak eş isoformlarını kodlamaktadır. Bu bulgular Turner fenotipinde RPS4 eksikliğinin rolünün olması ile uyumludur. Zinn yayınında, Just ve arkadaşlarının (1996) Turner sendromunda RPS4 'ün rolünün olmadığını tartıştığını belirtmiştir (78). 46,X,i(Xq) karyotipli Turner sendromu hastaları, RPS4X'in üç gen kopyasına sahiptirler. Bu hastalarda 45,X karyotiplilerden ayırt edilemeyecek fenotip mevcuttur. Hastaların fibroblast analizlerinde RPS4X mRNA düzeylerinin yüksek saptanması Turner fenotipinin oluşmasını engellemediğini göstermiştir. Bu nedenle Turner sendromu için aday gen olarak ele alınamamaktadır (20). Ayrıca RP4SX, Xq13 'a haritalanmasına rağmen kısa boy genellikle Xp22.3 delesyonları ile ilişkilidir.

Rao ve arkadaşları (1997), PAR1 bölgesindeki 170 kb'lık kritik bölgede SHOX genini saptamışlardır. Bu gen alternatif olarak splice edilmiştir ve 292 aminoasitlik SHOXa proteinini ve 225 aminoasitlik SHOXb proteinini kodlamaktadır. SHOXa birçok fetal ve erişkin dokusunda eksprese olurken, SHOXb sınırlı olarak fetal böbrek, iskelet kası ve kemik iliği fibroblastlarında eksprese olmaktadır. SHOX geninin boyla ilişkili gen olması veya kritik bölgede boyu etkileyen başka bir genin bulunup bulunmadığı ise kesinlik kazanmamıştır (Şekil : 2) (50).

Turner sendromu insan haplo yetersizliğidir: fenotip, normal gelişim için gerekli diploid dosajdaki iki kopya gen veya genlerin bir kopya halinde olmasına bağlı olabilir. Gelişimsel defektlerin moleküler temellerine ait ipuçları Y kromozomu ve X - Y homolog genlerin çalışılması ile öncelikli olarak elde edilebilir (78).



Şekil: 1 - X kromozomu (63)



Şekil : 2 - Fonksiyonel Y homologu olan X- bağlantılı genler (50, 78)

X Kromozom Anomalileri ve Fenotiple İlişkileri :

X kromozomu için ilk genotip-fenotip korelasyonu 1963 - 1964 yıllarında yapılmıştır. Ferguson Smith, gonadal disgenezli ve X kromozom anomalili 307 vakayı incelemiştir (Tablo: 8). Ferguson Smith ile Jones tarafından, 1.) Xp veya Xq delesyonlarından herhangi birinin over yetersizliğine sebep olduğu, 2.) Xq delesyonunun değil de Xp delesyonunun kısa boya neden olduğu saptanmıştır. Bu zamana kadar farklı değişik görüşler öne sürülmüştür fakat asıl temel model sabit olarak kalmıştır (54).

Bazı hastalar Turner sendromu varyantıdır, çünkü fenotipleri klasik Turner sendromu fenotipinden (45,X) normal kız fenotipine (46,XX) kadar değişmektedir. Bu varyantların çoğu sitogenetik olarak mozaiktir. Bu fenotipler, ikinci X kromozomunda bulunan genlerin lokalizasyonuna ve kaybolma miktarına veya örneğin mozaiklerde, anormal yapıda veya hiç bulunmayan ikinci X'in hücrelerdeki oranına bağlıdır (19).

Palmer ve Reichmann 1976 yılında, Turner sendromlu 110 hastanın karyotiplerini saptamışlar ve farklı kromozom tiplerine ait klinik bulguların görülme sıklıklarını değerlendirmişlerdir (Tablo: 9). 45,X hastalarının klinik bulguları ile, diğer tipteki X kromozom anomalili grubun klinik bulguları arasında çok fazla bir fark yoktur. İzokromozom X ve halka X kromozomlu hastaların diğer tip X kromozom anomalisine sahip hastalardan yele ense ve aort koarktasyonlarının bulunmaması ile ayrıldığı belirtilmiştir. 1965 'de Eagle ve Forbes yele ense ve aort koarktasyonunun 45,X hastalarına spesifik bulgular olduğunu söylese de bu çalışmada diğer gruplarda da bu tip anomaliler saptanmıştır. 45,X Turner sendromluların 6 'sından 5 'inde düşük doğum ağırlığı görülmüştür (44).

Tablo: 8 - Gonadal disgenезli hastaların klinik bulgularının karyotiplerine göre sıklıkları (19)

	45,X	45,X/ 46,XX	45,X/46,XX/ 47,XXX 45,X/47,XXX	45,X/ 46,X,i(Xq)	46,X,i(Xq)	45,X/ 46,X,del(Xp)	46,X,del(Xq)	45,X/ 46,X,del(Xq)	46,X,i(Xp)	46,X, del(Xp,q)	45,X/46,XX veya del(Yp,q)	45,X/ 46,XX
Klinik Bulgular												
Kısa boy	100	80	50	100	100	80	40	33	0	100	100	74
Streak gonadlar	92	90	100	100	100	----	100	100	----	0	83	42
Geniş göğüs	80	75	60	100	100	66	0	0	0	100	50	21
Hipoplazmik turnak	77	55	50	0	0	25	0	25	0	100	75	0
Kısa 4. metakarpal	58	44	50	100	100	0	0	25	50	100	33	0
Yele ense	54	16	25	18	100	20	0	25	0	100	14	0
Pigmente nevus	52	37	100	100	100	60	50	25	50	100	33	33
Lenfödem	39	12	0	0	0	0	0	0	0	0	25	0
Konj. kalp hastalığı	21	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Menstrasyon	8	21	17	9	9	0	20	33	0	0	0	44
Fallus hipertrofisi	3	5	12	0	0	0	20	25	0	100	29	55
Testiküler farklılaşma	0	0	0	0	0	----	0	0	----	100	17	73
Maskülinizasyon	0	3	0	0	0	0	0	0	0	100	0	45
Zeka geriliği	8	6	12	0	10	0	0	25	0	0	29	5
Anne yaşı (ortalama ± SD)	28 ± 5.8	29.2 ± 4.4	24.2 ± 5.3	29 ± 6.2	27.6 ± 8.5	32.2 ± 6.1	29 ± 5.6	24.5 ± 8.1	----	29	28 ± 7.3	29.8 ± 4.7
Baba yaşı (ortalama ± SD)	32 ± 6.7	31.4 ± 5.5	25.6 ± 2.7	34.8 ± 6.7	31.7 ± 4.8	35.4 ± 7.1	32.3 ± 3.8	28.7 ± 10.5	----	34	34.4 ± 5	31.9 ± 6.7
Hasta sayısı	117	38	8	23	12	5	5	4	2	2	7	22

Tablo: 9 - Palmer ve Reichmann' ın çalışmasında klinik bulguların karyotiplerine göre dağılımları

	45,X	46,X,i(Xq) veya mozaikler	45,X/ 46,XX	45,X/ 46,X,r(X)	45,X/ 46,XY	45,X/ 47,XXX	46,X,del(Xp)	46,X,t(X;A)
İnşa sayısı	64	21	9	6	6	2	1	1
Klinik Bulgular	%	%	%	%	%	%	%	%
Kısa boy	100	100	100	100	100	100	100	100
menore	90	77	75	100	100	100	100	100
Yarım damak	85	81	67	60	20	100	0	100
Küçük göğüs	85	83	50	75	100	-----	0	100
Pigmente nevus	78	80	67	100	-----	-----	0	100
Kısa boyun	84	82	67	75	75	100	100	-----
Düşük ense saç dağılımı	82	73	57	50	0	50	0	-----
Ekstremitelerdeki anomalileri	79	86	83	100	100	100	0	-----
Yüksek ense	80	8	62	0	40	100	0	-----
El parmak anomalileri	79	100	100	100	100	-----	0	-----
El bükme (cubitus valgus)	75	64	67	67	100	-----	0	100
Kısa metakarpallar	68	83	60	80	100	-----	100	100
Öbren anomalileri	47	20	50	50	-----	-----	-----	-----
Lenfödem	43	43	100	-----	33	-----	-----	-----
Epikantus	29	25	100	0	0	-----	-----	-----
Düşük yerleşimli ve/veya malforme kulaklar	28	33	100	33	0	-----	-----	-----
Sağırılık	90	100	100	-----	100	100	-----	-----
Küçük mandibula	70	50	100	50	0	-----	-----	-----
Pektus ekskavatum	64	33	-----	-----	0	-----	-----	-----
Kalp anomalileri	30	5	57	17	40	50	-----	-----

1978 'de Davidenkova, X kromozomunun yapısal anomalisine sahip 69 Turner hastasını incelemiştir. X kromozomunun farklı yapısal anomalisine sahip hastaların fenotiplerinin bazı benzerlikler gösterdiğini saptamıştır. Bu durumda çoğu hastada 45,X hücre mozaizmi olduğundan kısa boy, somatik anomaliler ve seksüel geriliğin 45,X hücrelerin varlığı nedeni ile oluştuğu düşünülmüştür. 45,X hücre grupları ile mozaizm, i(Xq) veya izodisentrik gibi yapısal anomaliler oluşurken beraberinde simultane olarak veya

mitoz sırasında yapısal anomalili kromozomların stabil olmaması nedeni ile zamanla kaybı ile oluşabilir. Tüm hastalarda kısa boy mevcutken hiçbir grupta 45,X hastalarının ortalama boyu kadar kısa değildi. X kromozomunun tüm yapısal anomalilerine sahip hastalarda somatik bulgular mevcutken 45,X grubuna oranla daha az sıklıkta ve daha az belirgindi. Yapısal anomalili hastaların bir kısmında seksüel gelişim daha az infantildi. Yapısal anomalili X kromozomu içeren hücre dizisinin varlığı fenotipi hafifletmekte idi.

X kromozomun yapısal anomalisine bağlı gelişen fenotipleri karşılaştırmak için i(Xq), r(X), Xfragmanı olan en büyük üç grubu karşılaştırmıştır. X kromozomunun yeniden düzenlenmesine ait spesifik karakteristik bulgular saptamamıştır. Saptanan bazı gözlemler ise; fragman X kromozomuna sahip hastaların i(Xq) ve r(X) hastalarına oranla biraz daha uzun olması idi. Somatik bulgular daha az sıklıkta ve daha az belirgin görülmüştür, bunun yanısıra seksüel infantilizm bu gruptaki hastalarda belirgin idi. Hasta sayısı az olduğundan kesin sonuçlara varamamıştır. Y kromozomunun boya olan etkisine ait bilgi mevcut olduğundan, bu gruptaki uzun boyun Y fragmanı mevcudiyetine bağlı olduğu düşünülmüştür. Diğer gruplara oranla halka X 'lilerde spontan göğüs gelişimi daha sık görülmüştür. Bu hastalarda düzenli menstrasyon ve iyi gelişen sekonder seks karakterleri Lindsten (1962) ve Bishop (1966) tarafından daha önceden tanımlanmıştır. Somatik anomaliler açısından i(Xq) grubu diğer gruplara oranla X monozomi grubuna daha çok benzemekte idi. Bu hastalarda seksüel infantilizm daha hafifti. Kaiser ve ark. (1976), mozaizmin olmadığı Xp total delesyonlu hastalarda kısa boy, gonadal disgenezi ve değişik derecelerde somatik bulgular saptamıştır. Bu çalışmada Xq delesyonlu hastaların fenotipi en çok değişkenlik göstermiştir. Bu hastalardan bazıları Turner sendromunun birçok bulgusunu gösterirken bazılarında sadece gonadal disgenezi görülmüştür (5/14 oranında) (12).

Vignetti (1991), 50 Turner hastasını incelemiştir. Spontan büyüme ve seksüel gelişimin 45,X ve X kromozom yapısal anomalisine sahip hastalara oranla mozaik 45,X/46,XX hastalarında daha iyi olduğunu saptamıştır. Bu gruplar arasında kalp ve böbrek anomalileri açısından fark saptamamıştır. 46,XX hücre grubunun mevcudiyetinin büyüme ve gonadal fonksiyona olumlu etkisinin olduğunun sonucuna varmıştır (71).

1992 'de Temtamy ve arkadaşlarının genotip - fenotip ilişkisine yönelik çalışmasında gecikmiş puberte veya kısa boy nedeni ile başvuran 60 kız incelenmiştir. Turner sendromunda görülen 17 somatik bulgunun her vakada değerlendirilmesi ile en fazla etkilenen grubun 45,X grubu olduğu ve bu gruptan sonra sırası ile 45,X/46,XX mozaiklerin, 46,XX yapısal anomalilerin ve mozaiklerinin etkilendiği saptanmıştır. Böylelikle X kromozom sayısının somatik gelişimdeki sayısal etkisi desteklenmiştir. Turner sendromunun bazı bulgularının X kromozomunun spesifik değişiklikleri ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada düşük doğum ağırlığı % 31.8 oranında idi. Hastalarda kısa boy en sabit bulguydu. Kısa boya sahip olmayan 5 hastada mozaizizm mevcuttu. 46,XX yapısal anomalili ve mozaikli vakaların %75 'inde kısa boy saptanmıştır. Çalışma Xp üzerinde boyu kontrol eden lokusun bulunması ile korele idi (Ferguson,1965; Therman, 1974; Schinzel, 1989). Hastaların hiçbirinde baş çevresi küçük değildi. İlk kez Eggert (1990) 'in söylediği gibi kısa boya sahip Turner sendromu düşünülen hastalarda küçük baş çevresinin olmasının kromozom çalışmasını gerektirmediği bildirilmiştir. Xq üzerindeki kırılma noktasının daha proksimalde olması (Xq13-26) gonadal disfonksiyona neden olmuştur (Schinzel, 1989). i(Xq) vakalarından hiçbirinde yele ense saptanmamıştır. 45,X vakalarında yele ense sıklığı Smith' in (1987) çalışmasına göre daha az oranda bulunmuştur (Tablo: 10) (59).

Lippe (1988), X kromozom anomalisine sahip Turner sendromu hastaların 1 / 3 'ünde renal anomalilerin geliştiğini saptamıştır. 45,X hastalarında % 45, mozaiklerde % 25 oranında iken yapısal anomalili vakalarda daha az sıklıktadır (35).

Wilson (1990), karyotip - fenotip ilişkisinin genetik ve moleküler uygulamalarını ele almıştır. Farklı kromozomlarda veya segmentlerde bulunan spesifik genlerin organ gelişimi ve farklılaşması açısından etkileri anlaşılmaya çalışılmıştır. İki hipotez öne sürmüştür: 1.) Aditif hipotez; Anöploidinin birçok bulgusu her bir genin dozaj etkilerinin toplamı olarak görülmektedir. 2.) İnteraktif hipotez: Anöploid karakteristikler anöploid segmentin içinde ve dışında bulunan genlerin etkileşimi ile oluşmaktadır (76).

Fenotip - genotip açısından tam ilişki klinik değerlendirmelerin sitogenetik ve moleküler çalışmalarla kombine edilmesi ile tanımlanabilecektir (59).

Tablo: 10 - Temtamy'nin çalışmasındaki 45,X hastaların Smith 'in çalışması ile karşılaştırılması

Klinik bulgular	Temtamy (Hasta sayısı =22)	Smith
	%	%
Diş anomalileri	77	----
Dar damak	68	80
Hipoplazik mandibula	9	70
Düşük ense saç çizgisi, kısa boyun	50	80
Yele ense	27	50
Geniş göğüs	72	80
Pigmente nevus	13.6	50
Hirsutism	50	----
Kubitus valgus	63.6	70
Brakidaktili	50	50

Xp delesyonları :

Xp 'nin kısmi veya total delesyonları fenotipik değişkenliklerin anlaşılması açısından önemlidir (29) . İlk kez Jacobs ve arkadaşları (1961), D grubu kromozomuna benzer görünümde, X kromozomunun kısa kolunun tamamına yakınının kayıp olduğu bir vaka yayınlamıştır. Bu hastada klasik Turner sendromu bulguları mevcuttu. Neu ve arkadaşları (1968) tarafından birkaç 46,X,del(Xp) vakası bildirilmiştir. Hepsinde kısa boy, bazılarında yele ense varken çoğunda 45,X sendromunun diğer somatik bulguları vardı. Bu gruptaki hastaların somatik ve gonadal bulgularının X kromozomun kısa kolundaki delesyonun derecesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu hastaların bazılarında r(X) ve 45,X hücre gruplarını içeren mozaizizm görülmüştür. X kromozomunun kısa kolunun çok az bulunduğu bir vakada ise bilateral overler mevcuttu, sekonder seks karakterleri gelişmişti ve disfonksiyonel kanaması başlayana kadar düzenli adet görmüştü. Kısa boy, el sırtlarında şişkinlik ve kısa 4. metakarpalleri mevcuttu (19, 75).

1979 yılına kadar kısa kolun tam delesyonuna sahip 30 hasta, kısmi terminal delesyonlu veya interstisiyel delesyonlu 6 hasta yayınlanmıştır. Xp 'nin total kaybının kısa

boy, gonadal disgenezi ve Turner sendromunun birçok bulgusuna yol açtığı bilinmesine rağmen, Xp 'nin daha distal delesyonlarının oluşturduğu fenotip kesinlik kazanmamıştır. Girand (1974) ve Bartsch Sandhoff (1976) 'un yayınlamış olduğu iki vaka karyotip - fenotip ilişkisinin kurulması açısından yararlıdır. Hastalarda kısa boy varken gonadal disgenezileri yoktur. Karyotip analizlerinde ise Xp21 distalinde kromozom materyalinin kayıp olduğu görülmüştür. Kaiser (1977), Xp 'nin tam delesyonuna sahip 16 hastadan 5 'inde geçici mensturasyon saptamıştır. Kalousek (1979), Xp 'nin kısmi delesyonuna sahip 5 hastasında kısa boy, Turner sendromunun bazı stigmalarını ve normal puberte saptamıştır. En büyük delesyon olarak Xp11 delesyonuna sahip hastasında spontan seksüel gelişim ve spontan mensturasyon varken sonradan amenore gelişmiştir. Bu çalışmalarda Xp 'nin perisentromerik bölgesinin büyük ölçüde bulunmasının normal over gelişimini sağladığı, fakat Xp 'nin tamamının normal boy gelişimi için gerekli olduğu ileri sürülmüştür (29).

Simpson (1981), Xp 'deki over determinantlarının Xp11 bandına lokalize olduğunu söylemiştir, çünkü 46,X,del(X)(p21) karyotipine sahip 9 hastadan 8 'inde normal mensturasyon görülmüştür. Xp' de önemli boy determinantlarının bulunduğu saptanmıştır, fakat 46,X,del(X)(p11) 'lilerdeki ortalama boy (152 cm.) 45,X 'lilere göre daha fazladır (141 cm.). 46,X,del(X)(p21) veya 46,X,del(X)(p22) karyotipliler normal over fonksiyonuna rağmen kısa boyludurlar (154 cm), böylelikle Xp boy determinantının Xp gonadal determinantın distalinde olması gerektiği önerilmiştir (özellikle 46,X, del (Xp21 veya distalinde)) (54).

Wyss (1982) , daha önce yayınlanan 149 yapısal anomalili X kromozomuna sahip hasta arasından 36 Xp delesyon vakasını incelemiştir ve iki sonuca varmıştır :

- 1.) Terminal Xp delesyonlu hastalarda Turner sendromun karakteristik bulguları bulunur, gonadal fonksiyon ise genellikle normaldir.
- 2.) Xp11 proksimaline kadar büyük delesyonlarda tam Turner fenotipi ve gonadal disgenezi görülür.

Bazı vakalarda ise (Petrinelli, 1978; Fryns, 1981) Xp delesyonu ile Turner bulguları arasında bu ilişki saptanmamıştır. İki intersitsiyel Xp vakası yayınlanmıştır (Herva,1979; Oliver,1976). İlkinde Xp21 bölgesinin total delesyonu vardır ve Turner bulguları taşıyan hasta normal gonadal fonksiyona sahiptir. İkinci vakada Xp21.2 →p21.4

delesyonu mevcutken mental retardasyon dışında fenotipi normaldir. Sonuç olarak, gonadal fonksiyondan sorumlu genlerin Xp proksimalinde, somatik bulgulardan sorumlu genetik materyalin ise Xp 'de yaygın olarak lokalize olduğu düşünülmüştür (74).

X kromozom anomalili hastaların karyotip - fenotip analizleri Xp 'nin oldukça distal bölgesinde büyüme gen veya genlerinin varlığı ile uyumludur. Xp ucundaki bu gen, psödotosomal bölgede (PAR1) veya X 'in spesifik bir bölgesinde lokalize olabilir. Ballabio (1989), kısa boylu ve 46,X,t(X;Y)(Xqter→Xp22.3 : p11 → Ypter) karyotipine sahip hastada moleküler analiz yaparak büyüme genlerini MIC2 'nin distalinde psödotosomal bölgede saptamıştır. Ogata (1992), kısa boylu ve Xp 'de DXYS15 distalinde delesyona sahip hastada karyotip-fenotip ilişkisini inceleyerek büyüme genlerini psödotosomal bölgede haritalamıştır. Büyüme genleri PAR 'da lokalize ise inaktif olmamakta ve dosaj etkisi göstermektedir (42). Conte (1988) ise, 46,X,del(X)(p21.1) karyotipli, normal boy ve fertiliteye sahip bir kadın yayınlamıştır. Hastada terminal delesyon mevcutken ve psödotosomal genler tek kopya iken fenotip normaldi (11). Ogata yayınında, Epstein (1989) ve Ferguson Smith (1991) 'in büyüme genlerinin psödotosomal bölgede bulunmadığını X 'in spesifik bir bölgesinde bulunduğunu tartıştıklarını belirtmiştir (42). Rao ve arkadaşları (1997), kısa boylu ve Xp22 veya Yp11.3 'ü içeren farklı yeniden düzenlenmeye sahip 36 hastada PAR1 bölgesindeki 170 kb'lık DNA 'nın delesyona uğradığını ve bu bölgede homeobox genini (SHOX) saptamıştır. Bu genin idiopatik kısa boya ve Turner sendromu hastalarında kısa boya neden olduğunu önermişlerdir (50).

Therman (1990), Xp distal ucunun kaybı ile % 88 oranında kısa boy ve del(Xp) 'lerde % 65 gonadal disgenezi saptamıştır. Xp delesyonlarına bağlı oluşan semptomların, her vakada değişik olsa bile benzer ve farklı delesyonlar ile ortaya çıkan semptomların rastgele olduğu ileri sürülmüştür (67).

Bal (1997), 46,X,del(X)(p11.2 → p11.4) interstisiyel delesyonlu hastasında gonadal disgenezi, kısa boy ve Turner sendromu fenotipi saptamıştır (1).

Xq delesyonları :

1960 'lı yıllarda rapor edilen Xq delesyonlu hastaların çoğu normal boydadır ve Turner sendromunun somatik bulgularından birkaçına sahiptirler. Hepsinde streak gonadlar ve seksüel gerilik mevcuttur. Bu nedenle somatik bulguların ortaya çıkmasını sağlayan genlerin özellikle X kromozomun kısa kolunda bulunduğu düşünülmüştür. 45,X/46,X,del(Xq) karyotipli 4 hastanın ikisinde Turner sendromu bulguları mevcuttur, fenotipi 45,X hücre grubunun etkilediği belirtilmiştir. 46,XX/46,X,del(Xq) hastasının ise kliniği normaldi. (19, 75).

Hecht (1970) ve Bocian (1971), kısmi Xq delesyonlu iki hastada karakteristik Turner fenotipi ve kısa boy, Barbara (1973) da primer fenotipik bulgunun kısa boy olduğu bir hasta yayınlamıştır (34). Bu hastalarda saptanmamış 45,X/46,X,del(Xq) mozaizmi bulunabilir (19). Del(Xq) 'lu 12 hastanın klinik bulgularına bakılarak Xq delesyonları ile iki farklı fenotipin ilişkili olduğu görülmüştür. İlk grupta saf gonadal disgenezi görülmektedir. İkinci grupta Turner fenotipine sahip hastalar bulunmaktadır. Bu iki grubun yaklaşık görülme oranı 1 / 1 'dir (18).

Wyss yayınında, Sarto 'nun (1973) dengeli X:otozomal translokasyonlu hastaların gonadal fonksiyonunu inceleyerek Xq13 - 27 segmentinin ' kritik bölge ' olduğunu önerdiğini belirtmiştir. Normal gonadal gelişim ve fonksiyonu açısından bu bölgenin devamlılığı önemlidir (74). Therman ve Patau (1974), Xq 'nun terminal delesyonlarına sahip tüm kadınlarda primer veya sekonder amenore saptamıştır (Tabor, 1983) (57). Chapelle (1975), Xq13 - 26 segmentinde interstisiyel delesyona sahip hasta yayınlamıştır. Hastada normal gonadal fonksiyon varken Turner sendromunun somatik bulgularına sahip olması nedeni ile gonadal fonksiyon için gerekli genlerin Xq13 proksimalinde ve/veya q26 distalinde olması gerektiğini, diğer yandan q13 - 26 segmentindeki genlerin bulunmamasının somatik bulguları belirlediğini söylemiştir (74).

Fraccaro (1975), q22 - qter bölgesinin kaybının saf gonadal disgeneze, bu segmentin proksimalindeki delesyonun Turner bulgularına neden olduğunu ileri sürmüştür. Raymond ise (1981), 46,X,del(X)(pter→ q11) karyotipine sahip hastasında Turner fenotipi

saptamamıştır, sadece primer amenoreesi mevcuttu (60). Kritik bölge hipotezine 3 istisnai vaka daha yayınlanmıştır (Barnaei, 1981; Madan, 1981; Wegner, 1982). Xq22 bölgesinde kırılma noktası mevcut olan hastalar dengesiz translokasyon taşıyıcısı idiler. Tabor da (1983), 46,X,delX(pter→ q13 : q21.3→ qter) karyotipli hastada normal gonadal fonksiyon saptamıştır (57).

Wyss 'in (1982), 46,Xdel(X)(q22) karyotipindeki hastasında sekonder amenore mevcuttur ve daha önceki literatürlerde yayınlanan toplam 29 del(Xq) vakasını inceleyerek, Xq21 bölgesindeki ve proksimalindeki kırılma noktası ile oluşan delesyonun gonadal disgeneze (primer amenore) neden olduğunu, vakaların yarısında somatik Turner bulgularının görüldüğünü ve ayrıca Xq22 distalindeki delesyonların saf gonadal disgeneze ilişkili olduğunu saptamıştır (74). Sonuç olarak, gonadal fonksiyondan sorumlu genlerin Xq distalinde, somatik bulgulardan sorumlu genetik materyalin ise Xq21 - 26 bölgesinde lokalize olduğu düşünülmüştür. Fryns ise (1982), Xq25 delesyonlu fertil bir hasta yayınlamıştır. Naguib (1988), 46,X,del(X) (Xpter → q25:) karyotipli annede normal fenotip ve erken menapoz, aynı delesyona sahip iki kızında ise normal fenotip ve mensturasyon saptamıştır (40). Bu raporlara dayanılarak kritik bölgenin Xq26 - 28 segmentinde olduğu önerilmiştir (31). Fitch (1982), Xq26 'da kırılma noktasına sahip fertil ve normal boyda iki hasta bildirmiştir. Taysi'nin (1983) Xq26 delesyonlu hastası da fertildi. Yayınlanan vakalarda klinik bulgularla delesyone olan segment arasında ilişki kurulamasa da Xq26 distalinde küçük terminal segmentin kaybının boyu etkilemediği ve fertilitiyi etkilemeyen minör gonadal disfonksiyona neden olduğu belirtilmiştir (28).

Therman ve Trunca (1983), translokasyonlara oranla inversiyonla kritik bölgede kırılma sonucu oluşan fenotiplerin daha hafif ve oldukça değişkenlik gösterdiğini söylemiştir (69). Therman yayınında, Madan 'ın (1983) kritik bölgenin Xq22 bandı ile ayrıldığını ve Xq 'da iki kritik segmentin bulunduğunu önerdiğini belirtmiştir (68).

Krauss (1987), Xq intersitsiyel delesyonlu (46,X,delX(pter → q21.3 :: q27→ qter)), prematür over yetersizliğin görüldüğü bir aile bildirmiştir. Bazı ailelerde ise prematür over yetersizliği sitogenetik anomali saptanmadan X dominant geçiş gösterebilir (31). Tharapel (1983) ise yaptığı araştırmada prematür over yetersizliği genini Xq26.1 - Xq27 bölgesine lokalize etmiştir (61).

Therman (1990), del(Xq) vakalarında % 43 oranında kısa boy saptamıştır ve bu bulgu q' nun distal ucuna doğru olan delesyonlarda giderek azalmakta idi (67). Mozaik olmayan Xq26 - qter delesyonlu hastalarda kısa boy saptanmamıştır, böylelikle Xq distalinde X inaktivasyonundan kaçan büyüme genlerinin bulunmadığı görülmektedir (42). Xq delesyonları ek olarak spesifik anormalliklere neden olmamıştır. Farklı delesyonlara bağlı gelişen semptomlar her vakada değişik olsa bile benzer ve rastgele dağılım göstermiştir. Del(Xq) vakalarında % 93 oranında gonadal disgenezi mevcutken 45,X hastalarında ise % 91 oranındadır. Therman 'ın çalışmasında Xq delesyonları ile oluşan tüm primer amenore ve çoğu sekonder amenore vakalarında kırılma noktası Xq13 - 24 idi. Xq 'nun distal ucuna yakın olan kırılma noktaları ile gonadal disgenezin oluşma oranı azalmakta idi. Xq 25 veya distalinde kırılma noktasına sahip 6 hastada sekonder amenore veya prematür menapoz, 5 'inde normal over gelişimi görülürken hiçbirinde Turner sendromunun diğer semptomları mevcut değildi (67).

Xp ve Xq delesyonlu hastalara ait çalışmaların sonucu olarak, normal over fonksiyonu ve devamlılığı için iki önemli bölgenin Xp11 ve Xq13 olduğu görülmektedir (Simpson, 1987), çünkü bu bölgelerden itibaren terminal delesyon gösteren kişilerde genellikle gonadal yetersizlik gelişmektedir. Xp21 ve Xq24 bölgelerinden itibaren terminal delesyona sahip kişilerde ise over fonksiyonu daha az etkilenmektedir. Bu hastalarda tam over yetersizliği yerine erken yetersizlik görülmektedir, bu da ya Xq 'nun küçük bir bölgesinin kaybının veya Xq 'nun farklı bölgesinin kaybının üreme kapasitesini tamamen engellememekte fakat azaltmakta olduğunu göstermektedir (de Grouchy, 1981; Fitch, 1982 ; Fryns, 1982) (61). Sarto 'nun ileri sürdüğü Xq' daki kritik bölge henüz kesinlik kazanmamıştır (54).

45,X/46,XX , 45,X/46,XX/47,XXX ve 45,X/47,XXX :

X kromozomu mozaizizminin fenotipe ve seksüel farklılaşmaya etkisi oldukça tartışılmıştır. Disgenetik overli ve Turner sendromlu hastaların 1 / 6 'sı mozaiktir. Turner sendromu mozaiklerinin klinik bulguları gerçek Turner sendromundan normal kız fenotipine kadar değişkenlik göstermektedir. Bu durumun nedenlerine yönelik çalışmalar tam sonuçlanamamıştır (53).

Ferguson Smith 1965 'de 45,X/46,XX mozaizizimli 36 hasta incelemiştir ve Turner sendromu bulgularının 45,X grubuna oranla daha az görüldüğünü saptamıştır. Bu durum 45,X/46,XX/47,XXX ve 45,X/47,XXX mozaizizimlerinde de geçerli idi. 45,X/46,XX hastalarının 1 / 5 'inde normal boy vardı ve 45,X grubuna oranla daha sık mensturasyon görmüşlerdi. 46,XX hücre grubunun mevcudiyeti Turner sendromu fenotipinin değişmesine neden olmakta idi. Bu hastalardan bazıları fertil olabilir: bir gonad streak tipte iken diğeri hipoplazik veya normal olabilir veya her iki over normal veya hipoplazik olabilir. Carneiro Leao 1966 'da, 9 45,X/46,XX vakasında klasik Turner sendromu fenotipini saptamamıştır. Hastalarda kısa boy mevcutken hiçbirinde yele ense görülmemiştir (19, 75). 1976 'da Palmer ise, bu gruptaki 9 hastanın klinik bulgularını 45,X hücre grubuna sahip hastalardan farklı bulmamıştır. 45,X hücre grubu oranının daha fazla bulunduğu hastalarda kısa boy, yüksek damak, tırnak anomalileri gibi hafif bulgular görülürken 45,X hücrelerine daha az oranda sahip olanlarda yukardaki bulgulara ek olarak konjenital kalp hastalığı ve yele ense saptanarak daha ciddi fenotip görülmüştür. 45,X hücrelerinin az sıklıkta görüldüğü bir hastasında kısa boy, düşük ense saç çizgisi ve yele ensenin mevcut olması yanısıra hasta 13 yaşında menarş olmuş, düzensiz adet görmüş ve 46,XX karyotipine sahip normal bir kız çocuğu olmuştur (44).

Sarkar 1983 'deki çalışmasında 50 45,X/46,XX hastasını incelemiştir. Klinik bulguların derecesinin 45,X hücre sayısındaki artış ile arttığını saptamıştır. Normal hücre popülasyonunun 45,X hücre grubuna oranı 71 : 29 olan iki mozaik hastasında klinik bulgular oldukça hafif ve tipik Turner sendromu bulguları görülmezken 21.4 : 78.6 oranına sahip hastalarda ise klinik bulgular gerçek Turner sendromu hastalarından farksızdır (Tablo: 11) (53). İstatistik analizler 45,X/46,XX/47,XXX mozaizizminde hücre gruplarının dağılımının

kısa boyun derecesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. 45,X hücre gruplarının varlığı boy uzaması ile ters ilişkidir (46) .

Prenatal tanı çalışmalarında ise mozaik Turner sendromu tanısı alanlar postnatal tanı alanlara oranla 10 kat daha fazladır. Postnatal hastaların çoğunun ciddi Turner Sendromu kliniğine sahip olmamaları nedeni ile saptanmalarının atlandığını düşündürmektedir. Prenatal tanı alan hastaların ultrasonografisinde hidrops fetalis gibi anomaliler saptanmadığı takdirde, postnatal tanı almış olan hastalara göre daha hafif bulgulara sahip olmaları beklenmektedir. Bu durum prenatal saptanan 45,X monozomisi için geçerli değildir (30) .

Tablo: 11- Sarkar 'ın çalışmasında mozaikizm derecesine göre klinik bulguların dağılımı

Klinik bulgular	Hasta sayısı	45,X	Hasta sayısı	46,XX/45,X (21.4:78.6)	Hasta sayısı	46,XX/45,X (60.5:39.5)	Hasta sayısı	46,XX/45,X (71:29)
Boy (cm.)	32	132	21	135	27	148	2	153.5
Streak gonadlar		%100		%100		%100		%100
Kalkan göğüs		%100		%98		%92		%50
Pigmente nevus		%98		%80		%70		---
Kubitus valgus		%98		%76		%70		---
Kısa boyun		%98		%70		%60		---
Tırnak anomalileri		%90		%60		---		---
Yele ense		%90		%60		---		---
Yüksek damak		%90		%45		---		---

46,X,i(Xq) ve mozaikleri :

En sık görülen yapısal cinsiyet kromozomu anomalisidir. Tüm yenidoğanların yaklaşık % 0.002 'sinde mozaik veya saf Xq izokromozomu mevcutken Turner sendromuluların %15 'inde bulunur (Hook ve Warburton, 1983). i(Xq) kromozomunun orijini eşit olarak maternal veya paternal kaynaklı olabilir (Callen,1987; Otto, 1981) (25). İlk olarak Fraccaro ve arkadaşları 1969 'da i(Xq) karyotipine sahip kısa boylu, primer amenoreli, az gelişmiş sekonder seks karakterli ve kısa boyunlu 3 hasta yayınlamıştır (19).

46,X,i(Xq) karyotipinin fenotipik bulguları değişkendir. Sıklıkla Turner sendromu bulgularına benzesede, sadece kısa boy ve streak gonadlar mevcudiyetine bağlı olarak seksüel infantilizm ve amenore görülebilir. Sık görülen klinik bulgular dar damak, geniş göğüs, kısa boyun, düşük ense saç çizgisi, kısa 4.metakarpaller, kubitus valgus ve pigmente nevustur (Santana, 1977; Otto, 1981; Larizza, 1982; Leon, 1984) (13). Diğer somatik anomaliler azalmış sıklıkta görülürken yele ense mevcut olduğunda hafif formdadır (75). Palmer, i(Xq) kromozomuna veya i(Xq) mozaisizmine sahip 21 hastanın çeşitli X kromozom anomalisine sahip hastalardan yele enselerinin ve aort koarktasyonlarının bulunmaması ile ayrıldığını saptamıştır. Hafif koarktasyona sahip bir hastasında yele ense mevcut değildi (44). İzokromozom X hastaları intrauterin ödemden oluşabilecek bulgulara daha az sahiptirler (24). Palmer 'ın 8 46,X,i(Xq) hastasından üçünde sekonder amenore mevcuttu (44). Leon (1984), i(Xq) karyotipli gonadal ve müllerian kanal agenezine sahip bir hasta bildirmiştir (13).

1967 yılında izokromozom Xq 'lu 56 vakadan 35 'i mozaik saptanmıştır. Mozaiklerden hiçbirinde Hashimoto tiroiditi görülmezken diğer 21 hastanın 3 'ünde mevcuttu. Bu oran 45,X 'lilere oranla yüksek sıklıktadır (56). Mozaik 8 hasta tiroiditis açısından değerlendirildiğinde antitiroglobulin antikorları normal düzeylerde bulunmuştur (44). Hastalarda diabetes mellitus görülme sıklığı artmıştır (75). Mozaik olan ve olmayan hastalarda kısa boy ve algılama bozukluğu vardır.

i(Xq) kromozomu genellikle inaktive olduğundan ve mozaisizmle ilişkili olabileceğinden X kromozomunda spesifik genlerin haritalanabilmesi için faydalı olamamıştır (Polani, 1970). Yinede, i(Xq) çalışmalarına kısmen dayanılarak kısa boy ve Turner

sendromu somatik bulgularının Xp eksikliğine bağlı olduğu söylenmiştir (Ferguson- Smith, 1965) (47) .

46,X,i(Xp) :

İnsanda i(Xp) pek sık görülmemektedir. Bunun nedeni olarak Therman, uzun kolun proksimalinde X inaktivasyon merkezinin bulunduğunu, bu bölgeyi içermeyen kromozomların inaktive olamayacağını, dolayısı ile tel(Xp) ya da i(Xp) taşıyan hücrelerin iki yada üç aktif Xp içereceklerini ve yaşayamayacaklarını ileri sürmektedir (58).

Berghe 'nin (1973) bir hastasında normal boy ve gonadal disgenezi mevcuttu. Daha önce yayınlanan üç hastanın da gonadal disgenezileri mevcuttu. Bu vakalardan gonadal gelişim için önemli genlerin Xq 'da lokalize olduğu düşünülmüştür. Del(Xp) 'li hastalara oranla daha az konjenital malformasyonları mevcuttu. Boyları normal sınırlarda veya normal populasyonun biraz altında idi. Turner sendromunda kısa boya ve konjenital anomalilere neden olan genlerin Xp 'de lokalize olduğu düşünülmüştür (4).

Yayınlanan çok az vakada seksüel infantilizm, normal veya normale yakın boy ve Turner Sendromu somatik bulgularının azı veya hafif bulguları görülmüştür (75). Fenotip olarak 46,X,del(Xq) grubuna benzerler (19).

Halka (Ring) X Mozaizmi :

Turner sendromu hastalarında halka X kromozomu % 5 oranında görülmektedir (Painter, Reichmann 1976 ; Coco, Bergada,1977) (5). Halka kromozomlar stabil değildir, küçük ve büyük halka kromozomlarının oluşumuna neden olurlar, bu durum da mozaizme neden olmaktadır. İlk halka kromozomlu hasta 1962 'de Lindsten tarafından rapor edilmiştir. Hastada kısa boy, normal sekonder seks karakterleri ve sekonder amenore mevcuttur. 1968 'de Morishima, 4 halka kromozomlu hastasının 3 'ünde 46,XX hücre dizisi saptamamıştır. Bu hastaların sekonder seks karakterleri gelişmişti ve düzenli adet görmüşlerdi. Genel

olarak bu hastalar, 45,X gonadal disgenezli hastalara oranla daha az fenotipe sahiptirler (Boyar, 1976) (6).

1976 'da Palmer, 6 halka X kromozomlu hastanın 45,X Turner sendromu hastalarına benzediğini, fakat yele ense ve kardiovasküler anomalilerinin bulunmadığını saptamıştır. Sadece birinde biküspid aortik valvle birlikte aort koarktasyonu mevcuttu (44). 1983 'de Berkovitz, 45X/46,X,r(X) karyotipine (%96 / %4 oranında) sahip hastasında kısa boy, Turner sendromu bulguları ve streak gonadlar saptamıştır. RingX 'deki kırılma noktaları Xp22' de ve Xq26 distalinde idi. Literatürde yayınlanan diğer 35 mozaik halka X kromozomlu hastayı 45,X ve 45,X/46,XX grubundakilerin klinik bulguları ile karşılaştırmıştır (Tablo: 12). Bu 36 hastanın çoğunda normal pubertal gelişim görülmüştür. Boy kısalığı % 100 oranındadır. Turner sendromunun diğer klasik bulguları daha az sıklıkta iken kardiovasküler anomaliler de sık değildi. Mozaizmden dolayı halka X hastalarının, 45,X hastalarının ve 45,X/46,XX hastalarının fenotiplerinin arasında etkilenme gösterdiği ileri sürülmüştür (5).

Tablo: 12- Üç grubun (45,X, Mozaik ring X ve 45,X/46,XX) klinik bulgularının karşılaştırılması (* Summitt (1979) , **Simpson (1975))

	45,X *	Mozaik ring X	45,X/46,XX **
Klinik bulgular	%	%	%
Kısa boy	97	100	75
Düşük ense saç çizgisi	73	82	48
Tırnak anomalisi	73	63	50
Pigmente nevus	60	58	49
Geniş göğüs	59	63	55
Kubitus valgus	58	64	54
Yele ense	53	20	26
İşitme kaybı	53	25	30
Kısa 4.parmak	48	45	40
Dar yüksek damak	48	59	29
Renal anomali	43	30	16
Lenfödem	41	0	26
Mikrognati	40	40	0
Epikantus	30	17	17
Hipertansiyon	27	0	7
Kardiovasküler sistem anomalisi	16	8	6
Toplam vaka sayısı	343	36	79

Ring çok küçük olduğu takdirde orijinini kromozom bantlaması ile kesin saptamak zordur. X ve Y kromozomlarının sentromerik bölgelerine spesifik problemlerle nonizotopik insitu hibridizasyonun yapılması halka kromozomlarının saptanmasında güvenilir ve hızlı bir metod olmuştur (Kushnick, 1987; Crolla ve Llerena, 1988, Koch, 1990). Halka(Y) kromozomuna sahip hastalarda gonadoblastoma riski artmaktadır (Manuel, 1979; Wolman, 1985). Bu nedenle ring kromozomunun orijini saptanmalı ve eğer Y kromozom kaynaklı ise gonadektomi planlanmalıdır (22).

Hain yayınında, Kushnick' in (1987) çalışmasında tüm hücrelerde halka X 'in inaktif olmadığını, yaklaşık % 10 'unda aktif kaldığını ve bu nedenle Turner sendromunda tipik olarak bulunmayan semptomların halka X hastalarında görüldüğünü belirtmiştir (23). 1992 'de Van Dyke, halka X kromozomlu 8 hastasında prenatal başlangıçlı büyüme geriliği, küçük baş çevresi, mental retardasyon, konvülzyon, üçgen yüz görünümü, transvers çizgi, sakral dimple, kalp hastalığı ve pigmenter displazi olduğunu tanımlamıştır. Strabismus, epikantus ve transvers çizgi hastaların yarısından fazlasında mevcut iken konvülzyon ve küçük başçevresi hastaların yarısında mevcuttu. 45,X hastalarına oranla yele ense oranı daha az sıklıkta idi (70). Collins ' in (1994) 9 hastasında da burun delikleri öne doğru olan geniş burun, belirgin filtrum, üst dudağın geniş olduğu geniş ağız ve uzun palpebral fissürlerin olduğu karakteristik yüz bulguları vardı. Saçlar kalın ve gürdü. Hastalardan birinde ekstremitte anomalisi ve sindaktili mevcuttu. İki hastada kuru cilt ve ekzama varken biri obezdi. Baş çevresi küçük olmayan hastalar mevcutken pigmenter displazi de saptanmamıştır.

Collins, 9 halka X hastasını 16 45,X hastası ile karşılaştırmıştır. İki grupta kısa boy ve hipogonadizm görülmüştür. Puberteye erişmiş olan tüm hastalarda hipogonadizm mevcuttu. Hiçbir hastada seyrek pubik kıllanma dışında spontan sekonder seks karakterlerinin gelişimi mevcut değildi. Konjenital lenfödem 45,X 'lilerde % 75 oranında görülürken halkaX hastalarının hiçbirinde saptanmamıştır. İn utero ödemi gösteren yele boyun, öne doğru eğik kulaklar ve epikantus halkaX grubunda daha az sıklıkta görülmüştür. Halka X hastaların çoğu normal pubertal gelişimin olmaması ile 11 yaştan sonra, 45,X hastaların çoğunluğu ise ilk yaşta tanı almıştır. Bu çalışmada az sayıda olmalarına rağmen halka X 'lilerde ortalama IQ 84 'dü ve oldukça düşüktü (10). Mental retarde Turner sendromu hastalarında halka X mevcudiyeti araştırılmalıdır (39).

Genel olarak X kromozomun yapısal anomalilerinde görülen eşit orandaki maternal / paternal orijin ring X grubunda da görülmektedir. Parental orijinin, dismorfizmi veya IQ 'u etkilemediği ileri sürülmüştür (10).

Marker X ve Y kromozomları :

İlk kez Jacobs ve arkadaşları tarafından 1960 'da küçük, anormal kromozomlu bir Turner hastası tanımlanmıştır. Bu küçük, delesyon sonucu oluşan kromozomlar X veya Y kromozomu materyalini göstermektedir (19). Küçük marker X kromozomuna sahip tüm vakalarda mozaizizm saptanmıştır. Bu durum marker X 'in mitotik instabilitesini göstermektedir. Ayrıca yapısal olarak stabil değildir ve birçok boyda marker oluşabilir (77). Bu hastalardan bazıları kısa boylu ve Turner sendromunun diğer bulgularına sahipken bazılarında maskülinizasyon görülmüştür. 20 hastadan 6 'sında klitoral hipertrofi ve birinde abdominal testis görülmüştür. Bu marker kromozomu Y kromozomunu gösterebilir. Bu gruptaki diğer hastalarda streak gonadlar mevcuttu (19).

Turner sendromu hastalarındaki hücre dizilerinde % 6 - 11 oranında marker kromozomlarının bir veya birkaçı bulunmaktadır (Schmid, 1974; Coco ve Bergada, 1977). İnsitu hibridizasyonla çoğunun X kromozom orijinli olduğu saptanmıştır. Küçük marker X kromozomu hücrelerine sahip Turner sendromlularda sıklıkla mental retardasyon ve Turner sendromuna karakteristik olmayan dismorfik bulgular görülmektedir (Kushnick, 1987; Grompe, 1992 ; Van Dyke, 1992). Bu bulgular sıklıkla sindaktili ve hipotonidir. Anomaliye sahip hastaların çoğunda marker X küçük boyda iken bazı mental retarde hastalarda ise daha büyük boyutta saptanmıştır. Küçük marker X kromozomları Turner sendromlularda az oranda saptanmaktadır. Bu durum marker X 'lerin heterojen olduğunu, perisentromerik bölgenin değişik miktarlarda bulunduğunu ve X inaktivasyon bölgesini (XIST genini) içerip içermemesine bağlı olarak X inaktivasyonunun gelişip gelişmediğini ifade etmektedir. Klinik bulguların derecesinin marker boyutu ve / veya XIST genini içermeyen markerX 'in sıklığı ile ilişkili olduğu görülmüştür. Wolff (1994), belirgin oranda küçük markerX 'e sahip hastada mental retardasyon saptarken az oranda sahip olanda hafif bulgular görmüştür (77).

Tharapel (1992), marker kromozomunun boyutu ile mental retardasyon arasında korelasyon kuramamıştır (62).

Bu gruptaki hastaların marker kromozomları X veya Y kromozom kaynaklı olabilir. Eğer hastada normal veya anormal erkek genitalya mevcut ise marker kromozomunun Y kromozom orijinli olduğu düşünülebilir. Hasta fenotip olarak kız ise marker kromozomu X veya Y kromozom orijinli olabilir. Bu durumda marker kromozomunun orijininin saptanması önemlidir, çünkü Y kromozom orijinli olması halinde % 10 - 20 gonadoblastoma gelişme riski vardır ve proflaktik gonadektomi gerektirmektedir. Bazı vakalarda, marker kromozomunda florasan Q bandının bulunması Y kromozom orijininin düşündürülebilir. Giemza 11 bantlama tekniği ile değerlendirme de sıklıkla yetersiz kalmaktadır. X veya Y kromozomuna spesifik DNA sekanslarını saptayabilecek birkaç DNA probu bulunmaktadır. Telomerik DNA sekansları için prob kullanılırsa marker kromozomlarının yapısal anomalileri aydınlanabilir (33). 1992 'de Tharapel, marker kromozomuna sahip 6 Turner sendromu hastasında biotinle işaretli X ve Y spesifik alfa - satellit DNA problemleri kullanarak marker kromozomların X kromozom orijinli olduklarını saptarken 1990 'da Jacobs, 9 vakadan 2 'sinde Y kromozom orijininin saptamıştır (62).

45,X/46,X,+der(Y) hastalarının bazılarında kısa boy rapor edilmiştir. Bu durum Yp veya Yq proksimalinde veya Yq11.1 distalinde lokalize olduğu düşünülen büyüme düzenleyici genlerin marker Y kromozomunda bulunmamasına ve 45,X hücre dizisinin bulunmasına bağlı olabilir. Yaklaşık 20 vaka incelenmiştir, hepsi 45,X hücre dizisi ile mozaiktir. Dış genitalyaları kız, erkek veya ambigustur. 45,X hücre dizisinin varlığının maskülinizasyonun ekspresyonunu engellediği düşünülmektedir. Gonad hücrelerinde XY hücre dizisinin varlığının erkek fenotipin gelişmesinde önemli olduğu görülmüştür. 45,X/46,X,+der(Y) hastalarının gonadal dokularında sitogenetik çalışmaların yapılması ile bu görüş açıklık kazanabilir (33).

45,X / 46,XY ve 45,X / 47,XXX :

Bu tip seks kromozom mozaizmi interseksin en sık nedenlerinden biridir (16). Hastalarda oldukça değişken fenotip görülmektedir. Bu kişiler fenotip olarak kız, ambigu dış genitelyalı veya erkek olabilirler (19). 1 / 3 'ünden fazlası erkek olarak yetiştirilmektedir (16). Gonadal farklılaşmaya bağlı olmaksızın boy kısalığı ve Turner sendromunun diğer somatik bulguları olabilir veya olmayabilir. Gonadlar, streak gonadlardan infertil testise kadar değişkenlik gösterebilir. Bazılarında asimetrik seks farklılaşması görülür ve rudimenter testis bir yanda gelişirken streak gonad diğer yanda gelişir (19). Palmer 'ın (1976) çalışmasında Turner fenotipine sahip 6 hastanın dış genitelyası mevcuttu. Hiçbir hastanın yele ensesi yoktu. ASD, pulmoner venin kalbe dönüş anomalisi ve aortik valv anomalisi gibi kalp anomalileri iki hastada mevcuttu (44). Bal 'ın (1997), 45,X/46,XY karyotipli erkek fenotipindeki hastasında kısa boy, hipospadias ve retraktıl testis mevcuttu (1).

Y kromozom anöploidisi olan hastalarda 45,X hücre dizisi bulunmuyorsa, Yp veya SRY 'i içeren bölgenin mevcudiyetinde erkek fenotip oluşmaktadır. Yp mevcut değilse tipik veya tipik olmayan Turner sendromlu kız fenotipi gelişmektedir. 45,X hücre mevcudiyetinde ise, Yp veya Yq bulunması fark etmeksizin, hastada Turner sendromu bulgularına sahip kız fenotipi veya ambigu dış genitelya gelişme riski yüksek olmaktadır (26). Hastalarda gonadal tümör gelişme riski yüksektir, bu yüzden profilaktik olarak gonadal eksizyon önerilmektedir (75).

45,Xdic(Y) :

Y kromozomunun kısa kolunun (dicYp-) ya da uzun kolunun (dic Yq-) delesyonu Turner fenotipine benzer klinik tablo oluşturmaktadır (3).

M A T E R Y A L V E M E T O D

Çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genetik Anabilim Dalı'nın işbirliği yaptığı İ.Ü. GETAM (Genetik ve Teratoloji Araştırma Merkezi) ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genetik Bilim Dalı polikliniklerine başvuran ve Turner sendromu tanısı alan 71 hastanın genotip - fenotip ilişkisi incelenmiştir. Ayrıca hastaların doğum kiloları, anne ve baba yaşları, bölümümüze ilk başvuru yaşları, erişkin boy ve kiloları karyotip sonuçları ile beraber değerlendirilmiştir.

Her hastanın değerlendirilmesi açısından özel form hazırlanmıştır. Hastaların ilk başvuruındaki kronolojik yaşları, boy, ağırlık, baş çevresi, boy, ağırlık ve başçevresi persentil değerleri, öz ve soy geçmişleri, başvuru şikayetleri, fenotipleri ve genotipleri incelenerek literatür bulguları ile karşılaştırılmıştır. Hastaların boy ve ağırlık persentilleri Tanner ve Whitehouse standartlarına göre, sekonder seks karakterlerinin gelişimi ise Tanner sınıflamasına göre değerlendirilmiştir (41). Kısa boy, kronolojik yaşa göre ortalama boyun 3 persentilin altında olması olarak değerlendirilmiştir. Hipoplazik mandibula nispeten küçük mandibula görünümü mevcut olduğunda pozitif kabul edilmiştir. Ayrık meme uçlarının saptanması için intermamiller meme ölçümleri yapılmış ve normal standartlarla karşılaştırılmıştır (27). Ekstremitelerde lenfödem, parmak sırtlarında şişlik olduğu zaman da pozitif kabul edilmiştir. Mevcut iskelet sistemi anomalileri röntgen filmleri ile, uterus ve overler batın ultrasonografisi ile değerlendirilmiştir.

Hastaların kliniği Turner sendromunda görüldüğü bilinen 22 parametre esas alınarak değerlendirilmiştir (24,27,59). Hastalar karyotiplerine göre gruplandırmışlardır. Her gruptaki hastanın klinik bulgularının görülme sıklığı hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar daha önce yayınlanan literatür bulguları ile karşılaştırılarak tartışılmıştır.

Sitogenetik alışmalar periferik kan lenfosit kültüründen yapılmış ve Gimza-tripsin bantlaması uygulanmıştır. Her hastada en az 50 metafaz incelenmiştir. Bir hastanın ise periferik kan lenfosit kültürü haricinde fibroblast ve gonadal dokusundan sitogenetik çalışmalar yapılmıştır.

İstatistiksel çalışmalarda, gruplarda elde edilen sonuçlar t testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.



BULGULAR

Çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genetik Anabilim Dalı 'nın işbirliği yaptığı İ.Ü. GETAM (Genetik ve Teratoloji Araştırma Merkezi) ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genetik Bilim Dalı polikliniklerine başvuran ve Turner sendromu tanısı alan 71 hastanın genotip - fenotip ilişkisi incelenmiştir. Ayrıca hastaların doğum kiloları, anne ve baba yaşları, bölümümüze ilk başvuru yaşları, erişkin boy ve kiloları karyotip sonuçları ile beraber değerlendirilmiştir.

Klinik bulgularını incelediğimiz Turner sendromu hastaları karyotiplerine göre 11 grupta toplanmıştır. 45,X grubunda 19 hasta, 46,X,i(Xq) grubunda 14 hasta, 46,X,i(Xq) mozaikleri grubunda 7 hasta, 45,X/46,XX grubunda 12 hasta, 45,X/47,XXX ve 45,X/46,XX/47,XXX grubunda 3 hasta, 45,X/46,X,+mar ve 46,X,+mar grubunda 6 hasta, mozaik Y kromozomunun derivesine sahip grupta 2 hasta, 45,X/46,X,del(Xp) ve 46,X,del(Xp) grubunda 3 hasta, 45,X/46,X,del(X)(:p11 → q21:) karyotipinde bir hasta, mozaik halka X kromozomu içeren grupta 2 hasta, 45,X/46,XY ve 45,X/47,XXX grubunda 2 hasta bulunmaktadır (Tablo:13). Hastaların yaşları, karyotipleri ve mozaiklerde hücre dağılım yüzdeleri Tablo: 14 ' de gösterilmiştir.

Tablo:13 - Turner sendromlu hastaların karyotiplerine göre dağılımları

Karyotip	Hasta sayısı
45,X	19
46,X,i(Xq)	14
45,X/46,X,i(Xq)	5
45,X/46,XX/46,X,i(Xq)	1
45,X/46,X,i(Xq)/47,X,i(Xq), i(Xq)	1
45,X/46,XX	12
45,X/47,XXX	2
45,X/46,XX/47,XXX	1
45,X/46,X,+mar	5
45,X/46,X,+der(Y)	2
46,X,+mar	1
46,X, del(Xp)	1
45,X/46,X,del(Xp)	2
45,X/46,X,del(X)(:p11 → q21:)	1
45,X/46,XX/46,X,r(X)	1
45,X/46,X,+mar/46,X,r(X)	1
45,X/46,XY	1
45,X/47,XY	1
Toplam	71

Tablo: 14- Turner sendromlu hastaların yaşları, karyotipleri ve mozaiklerde hücre dağılımlarının yüzdeleri

Hasta No.	Adı	Yaş	Karyotip	Hücre dağılımları %
1	D.E.	1 ay	45,X	
2	F.Ş.	3.5	45,X	
3	E.S.	5	45,X	
4	H.Ş.	10.5	45,X	
5	Ş.A.	11.5	45,X	
6	B.Ş.	11.5	45,X	
7	A.A.	11.5	45,X	
8	N.T.	12	45,X	
9	H.Ö.	13.5	45,X	
10	P.Y.	14	45,X	
11	N.U.	14	45,X	
12	A.S.	15	45,X	
13	S.İ.	16.5	45,X	

Tablo: 14' ün devamı

Hasta No.	Adı	Yaş	Karyotip	Hücre dağılımları %
14	H.Y.	17	45,X	
15	F.B.	18	45,X	
16	A.K.	22	45,X	
17	N.H.	26	45,X	
18	G.O.	29	45,X	
19	S.T.	32	45,X	
20	N.Y.	11	46,X,i(Xq)	
21	F.Ü.	11	46,X,i(Xq)	
22	O.G.	12	46,X,i(Xq)	
23	S.K.	14	46,X,i(Xq)	
24	R.K.	15	46,X,i(Xq)	
25	S.S.	15	46,X,i(Xq)	
26	T.K.	15	46,X,i(Xq)	
27	Y.Ç.	15.5	46,X,i(Xq)	
28	A.G.	16	46,X,i(Xq)	
29	M.Ç.	20	46,X,i(Xq)	
30	Y.G.	20	46,X,i(Xq)	
31	A.Ü.	21	46,X,i(Xq)	
32	P.A.	21	46,X,i(Xq)	
33	A.F.	22	46,X,i(Xq)	
34	N.E.	9	45,X/46,X,i(Xq)	90/10
35	L.E.	14	45,X/46,X,i(Xq)	50/50
36	F.Ö.	16	45,X/46,X,i(Xq)	15/85
37	A.Ö.	20	45,X/46,X,i(Xq)	40/60
38	S.E.	25	45,X/46,X,i(Xq)	80/20
39	Ş.Y.	13	45,X/46,XX/46,X,i(Xq)	80/10/10
40	A.K.	23	45,X/46,X,i(Xq)/ 47,X,i(Xq), i(Xq)	45/50/5
41	E.Ç.	8 ay	45,X/46,XX	6/84
42	N.A.	11	45,X/46,XX	90/10
43	E.Ö.	12	45,X/46,XX	25/75
44	R.E.	14	45,X/46,XX	80/20
45	N.S.	15	45,X/46,XX	40/60
46	T.Ş.	16	45,X/46,XX	15/85
47	A.P.	18	45,X/46,XX	20/80
48	H.Ç.	18	45,X/46,XX	60/40
49	P.A.	18	45,X/46,XX	50/50
50	N.Y.	19	45,X/46,XX	68/32
51	N.C.	30	45,X/46,XX	35/65
52	E.Y.	33	45,X/46,XX	87.5/12.5
53	G.K.	14	45,X/47,XXX	50/50
54	S.G.	18	45,X/47,XXX	97/3
55	L.G.	15	45,X/46,XX/ 47,XXX	88/4/8
56	D.Ö.	11	45,X/46,X,+der(Y)	50/50
57	ŞA	12.5	45,X/46,X,+der(Y)	65/35

Tablo: 14 'ün devamı

Hasta No.	Adı	Yaş	Karyotip	Hücre dağılımları %
58	Ş.D.	12	45,X/46,X,+mar	90/10
59	M.K.	15	45,X/46,X,+mar	30/70
60	M.D.	15	45,X/46,X,+mar	30/70
61	A.Y.	17	45,X/46,X,+mar	75/25
62	M.K.	24	45,X/46,X,+mar	85/15
63	B.G.	19 ay	46,X,+mar	
64	A.S.	6	45,X/46,X,del(Xp)	70/30
65	K.U.	15	45,X/46,X,del(Xp)	92/8
66	D.E.	16	46,X,del(Xp)	
67	H.G.	17	45,X/46,X,del(X) (:p11 → q21:)	50/50
68	G.E.	17	45,X/46,XX/46,X,r(X)	80/16/4
69	N.S.	17	45,X/46,X,+mar/46,X,r(X)	80/5/15
70	N.E.	18	45,X/46,XY	50/50
71	B.Ş.	12	45,X/47,XYX	50/50

Doğum ağırlıkları ve boyları :

Doğum ağırlığı belli olan 45 hastanın ortalama doğum kilosu 2.868 ± 0.696 kg.dır ve normalle karşılaştırıldığında düşüktür. Karyotip grupları arasında farklılık mevcut değildir (Tablo: 15). Doğum boyu bilinen 22 hastanın ortalama doğum boyu ise 48.5 ± 3.00 cm.olarak normalden kısadır (Tablo: 16).

Tablo: 15 - Turner sendromlu hastalarının ortalama doğum kiloları ve normal değerle karşılaştırılması

Karyotip	Sayı	Doğum kilosu (kg.)	
		Ortalama $\pm$	SD
45,X	18	2.736	0.795
45,X/46,XX	9	3.072	0.724
45,X/46,XX/47,XXX	1	3.000	
46,X,i(Xq)	8	2.837	0.602
45,X/46,X,i(Xq)	1	3.500	
46,X,+mar	7	2.604	0.453
45,X/46,X,+mar			
46,X,del(Xp)	1	3.300	
Toplam :	45	2.868	0.696
Normal :		3.360	

Tablo: 16 - Turner sendromlu hastaların ortalama doğum boyları ve normal değerle karşılaştırılması

Karyotip	Sayı	Doğum boyu (cm.)	
		Ortalama $\pm$	SD
45,X	10	46.9	3.63
45,X/46,XX	4	50	2.16
45,X/46,XX/47,XXX	1	49	
46,X,i(Xq)	1	50	
45,X/46,X,i(Xq)	1	50	
46,X,+mar veya 45,X/46,X,+mar	4	48.6	1.15
46,X,del(Xp)	1	50	
Toplam :	22	48.5	3.00
Normal :		50.2	

Anne- Baba Yaşları :

Turner sendromluların ortalama anne yaşı 25.55 ± 7.06 ve baba yaşı 29.85 ± 7.46 'dır. Karyotiplere göre gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında ise belirgin farklılık görülmemektedir (Tablo: 17).

Tablo: 17 - Turner hastalarının anne ve baba yaşlarının karyotiplerine göre dağılımı

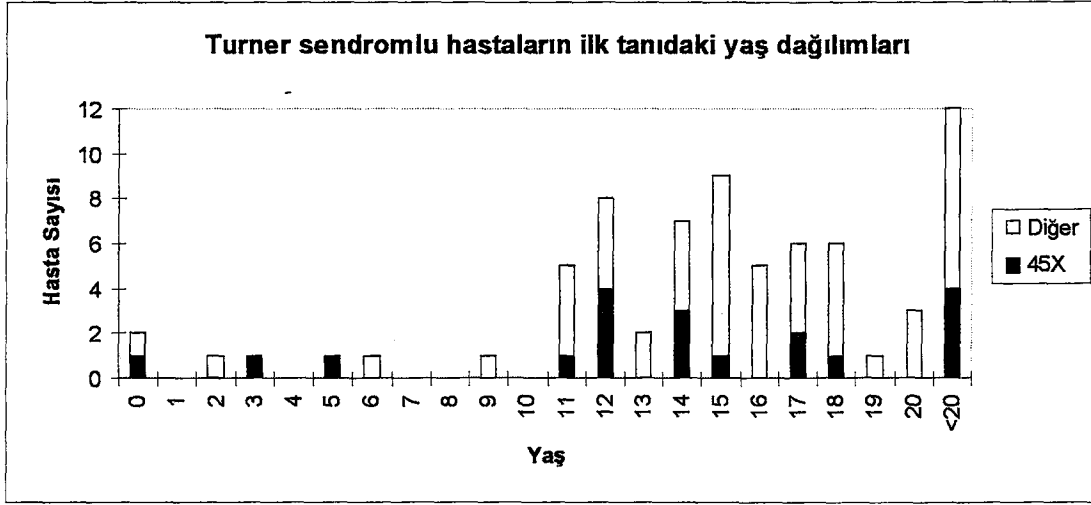
Karyotip	Sayı	Anne yaşı		Baba yaşı	
		Ortalama $\pm$	SD	Ortalama $\pm$	SD
45,X	14	24.61	7.9	28.25	6.3
45,X/46,XX	9	24.61	5.76	27.75	6.66
45,X/47,XXX 45,X/46,XX/47,XXX	3	33.66	11.5 9	36	10.14
46,X,i(Xq)	13	26.23	7.45	29.61	6.14
45,X/46,X,i(Xq) ve 45,X/46,X,i(Xq)/ 47,X,i(Xq),i(Xq)	5	24	9.66	29.8	7.01
46,X,+mar ve 45,X/46,X,+mar	8	26	4.84	31.62	12
46,X,del(Xp) , 45,X/46,X,del(Xp) ve 45,X/46,X,del(X)(:p11 $\rightarrow$ q21:)	4	26	6.63	35	7.70
45,X/46,XX/46,X,r(X) 45,X/46,X,+mar/46,X,r(X)	2	31	5.65	34.5	7.77
45,X/46,XY ve 45,X/47,YYY	2	24.5	0.7	30.5	0.7
Toplam :	60	25.55	7.06	30.09	6.48

İlk geliş yaşları :

Turner hastalarının ilk başvuru yaşları ortalama olarak 15.82 ± 6.1 'dir. Hastalar sıklıkla 15 yaşta ve 20 yaş üzerinde tanı almışlardır. Doğumda tanı alan hasta 45,X karyotipinde iken en erken tanı alan diğer hasta 8 aylık 45,X/46,XX karyotipindedir. Bu hastalar doğumda dismorfik bulgulara, özellikle lenfödeme sahiptirler. 1- 10 yaş arasında 7 hasta, 11- 14 yaş arasında 22 hasta tanı almıştır. 45,X grubundakiler en sık 12 yaşta ve 20 yaş üzerinde tanı almıştır. 45,X grubu dışındakiler ise en sık 15 yaşta ve 20 yaş üzerinde tanı almıştır. Yenidoğan döneminde tanı alan hasta değerlendirmeye alınmadığında 45,X hastalarının ortalama başvuru yaşı 15.69 ± 7.53 , diğer grupların ise 15.86 ± 5.61 ' dir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (t: 0.08, $p > 0.05$). Karyotiplerine göre hastaların ilk başvuru yaş ortalamaları Tablo: 18 'de gösterilmiştir. Şekil: 3' de ilk tanıdaki yaş dağılımları görülmektedir.

Tablo: 18- Hastaların ilk başvuru yaş ortalamaları ve karyotiplerine göre dağılımları

Karyotip	Hasta sayısı	İlk başvuru yaşı	
		Ortalama	$\pm$ SD
45,X	18	15.69	7.53
45,X/46,XX	12	16.97	8.21
46,X,i(Xq)	14	16.39	3.74
45,X/46,X,i(Xq)	7	17.14	5.75
45,X/47,XXX 45,X/46,XX/47,XXX	3	15.66	2.1
45,X/46,X,del(Xp) 46,X,del(Xp) 45,X/46,X,del(X)(:p11 → q21:)	4	13.5	5.06
45,X/46,X,+mar, 45,X/46,X,+der(Y) 46,X,+mar	8	13.51	6.3
45,X/46,X,r(X)	2	16.5	0.7
45,X/46,XY 45,X/47,YYY	2	15	4.2
Toplam	70	14.9	6.79



Şekil : 3

Başvuru Şikayetleri :

Turner hastaları sıklıkla, kısa boy, gelişme geriliği ve puberte yaşlarında sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi ve primer amenorenin mevcudiyeti nedeni ile başvurmuşlardır. 1 aylık 45,X hastası ise konjenital lenfödem ve ileal atrezi nedeni ile değerlendirilmiştir. Hastaların diğer ek başvuru şikayetleri ise, 45,X grubundaki 3.5 yaşındaki hastanın sık hastalanması, 10.5 yaşındaki hastanın vücudundaki benleri ve şişmanlığı, 11.5 yaşındaki hastanın ise ayak 4. parmağının kısa olması idi. 14 yaşındaki 45,X/46,X,i(Xq) hastasının her iki elinin 4. parmaklarında kısalık , 8 aylık 45,X/46,XX hastasının ayaklarında parmak anomalileri, 11 yaşındaki 45,X/46,XX hastasının bacaklarında ekzema benzeri lezyonların olması diğer ek şikayetlerdi. Bir 45,X/46,XX hastası 15 yaşından sonra düzensiz menstrasyon,. 19 aylık 46,X,+mar hastası da multipl malformasyonlar nedeni ile başvurmuştu.

Hastaların anamnezlerinde en sık geçirilen hastalık olarak otitis media (% 26) dışında diğer geçirilen hastalıklar sıklık sırasına göre tonsillit, pnömoni veya bronşit, ateşli havale, menenjit, ishal ve rahitistir. 45,X hastalarından biri ileal atrezi nedeni ile opere olmuş ve marker kromozomuna sahip hastalardan biri surrenal yetersizlik nedeni ile tedavi edilmiştir. Hastalarda konjenital lenfödem % 18 oranındadır. Konjenital lenfödem, 45,X

grubunda %60 ve 45,X/46,XX grubunda %22 oranında iken diğer gruplarda belirtilmemiştir.

SOMATİK GELİŞİM

Boy,Kilo ve Baş çevreleri:

Hastaların boy, kilo ve başçevreleri persentillerine göre değerlendirilmiştir. Kısa boya sahip olmayan üç hasta mevcuttur (no.1,47,51). 65 hastanın 41'inde kilo 3 persentilin altındadır (%63) ve 97 persentilin üzerinde kiloya sahip hasta mevcut değildir. 45 hastadan 5' inin yaşa göre baş çevreleri 3 persentilin altındadır (%11) (no.32, 38, 41,54, 62) ve 7' sinin baş çevreleri 75-90 persentil arasındadır (%15) (Tablo: 19).

Tablo:19- 71 Turner sendromu hastasının kronolojik yaşa göre boy, kilo, baş çevresi ve persentil değerlerinin dağılımı

Hasta No.	Yaş	Karyotip	Hücre dağılımları %	Boy (cm.)	Boy per-sentili	Kilo (kg.)	Kilo per-sentili	Baş çev-resi (cm.)	BC per-sentili
1	1 ay	45,X		52	50	3.35	10-25	36	50
2	3.5	45,X		90	<3	11.6	3	---	---
3	5	45,X		96.5	<3	14	3-10	48	3
4	10.5	45,X		122	<3	37.6	50-75	53	75
5	11.5	45,X		125	<3	25	<3	54.5	90
6	11.5	45,X		116	<3	26	3	52	50
7	11.5	45,X		105	<3	19.5	<3	49.5	3
8	12	45,X		120	<3	21	<3	51	25
9	13.5	45,X		129	<3	29	<3	52	25
10	14	45,X		127.5	<3	28.5	<3	---	---
11	14	45,X		129	<3	33	<3	51	3
12	15	45,X		126	<3	31.5	<3	---	---
13	16.5	45,X		146	<3	43.5	3	55.5	75
14	17	45,X		137	<3	39	<3	55	50
15	18	45,X		144	<3	38	<3	---	---
16	22	45,X		136	<3	---	---	---	---
17	26	45,X		146.5	<3	62	75	56	75
18	29	45,X		139	<3	39	<3	---	---
19	32	45,X		135	<3	37	<3	---	---
20	11	46,X,i(Xq)		116	<3	23	<3	51.5	50
21	11	46,X,i(Xq)		129	<3	33	<3	---	---
22	12	46,X,i(Xq)		115	<3	28	<3	51	25
23	14	46,X,i(Xq)		127	<3	32	<3	51	3
24	15	46,X,i(Xq)		136.5	<3	33.5	<3	51.5	3

Tablo : 19 'un devamı

Hasta No.	Yaş	Karyotip	Hücre dağılımları %	Boy (cm.)	Boy per-sentili	Kilo (kg.)	Kilo per-sentili	Baş çev-resi (cm.)	BÇ per-sentili
25	15	46,X,i(Xq)		---	<3	---	---	---	---
26	15	46,X,i(Xq)		122.5	<3	32	<3	---	---
27	15.5	46,X,i(Xq)		134	<3	34.5	<3	53	25
28	16	46,X,i(Xq)		133	<3	30	<3	53.5	25
29	20	46,X,i(Xq)		134	<3	43	<3	52	3
30	20	46,X,i(Xq)		138	<3	40	<3	---	---
31	21	46,X,i(Xq)		142	<3	---	---	---	---
32	21	46,X,i(Xq)		141	<3	51	25	51.5	<3
33	22	46,X,i(Xq)		139	<3	45	3	54	50
34	9	45,X/46,X,i(Xq)	90/10	115	<3	21.5	<3	---	---
35	14	45,X/46,X,i(Xq)	50/50	119	<3	21	<3	---	---
36	16	45,X/46,X,i(Xq)	15/85	139	<3	58	50-75	55	50
37	20	45,X/46,X,i(Xq)	40/60	134.5	<3	38	<3	---	---
38	25	45,X/46,X,i(Xq)	80/20	129	<3	38	<3	51	<3
39	13	45,X/46,XX/46,X,i(Xq)	80/10/10	126	<3	27	<3	---	---
40	23	45,X/46,X,i(Xq)/ 47,X,i(Xq),i(Xq)	45/50/5	140	<3	41	10	54	50
41	8 ay	45,X/46,XX	6/84	62.5	<3	4.2	<3	39	<3
42	11	45,X/46,XX	90/10	123	<3	27.5	3	51	10
43	12	45,X/46,XX	25/75	132	<3	35	25	---	---
44	14	45,X/46,XX	80/20	121	<3	---	---	---	---
45	15	45,X/46,XX	40/60	127	<3	38	<3	---	---
46	16	45,X/46,XX	15/85	148	<3	43	3	---	---
47	18	45,X/46,XX	20/80	159	25	74	90	56	75
48	18	45,X/46,XX	60/40	144	<3	48	10	56	75
49	18	45,X/46,XX	50/50	143	<3	42	<3	54	25
50	19	45,X/46,XX	68/32	144	<3	43	<3	55	50
51	30	45,X/46,XX	35/65	157	25-50	55	50	53.3	10-25
52	33	45,X/46,XX	87.5/12.5	135	<3	54	25-50	52	3
53	14	45,X/47,XXX	50/50	137	<3	40	3	52	10
54	18	45,X/47,XXX	97/3	131	<3	31	<3	51	<3
55	15	45,X/46,XX/ 47,XXX	88/4/8	139	<3	45	10-25	---	---
56	11	45,X/46,X,+der(Y)	50/50	119	<3	27	3	---	---
57	12.5	45,X/46,X,+der(Y)	65/35	120	<3	23	<3	52	50
58	12	45,X/46,X,+mar	90/10	120	<3	34.5	10	51	10
59	15	45,X/46,X,+mar	30/70	147	<3	57	75	55.5	75
60	15	45,X/46,X,+mar	30/70	138	<3	31.5	<3	53	25
61	17	45,X/46,X,+mar	75/25	133.5	<3	31	<3	53.5	10-25
62	24	45,X/46,X,+mar	85/15	132	<3	37	<3	51	<3
63	19 ay	46,X,+mar		75	<3	9.3	<3	47	50
64	6	45,X/46,X,del(Xp)	70/30	96	<3	---	---	48.5	10
65	15	45,X/46,X,del(Xp)	92/8	136	<3	34.5	<3	52.5	25
66	16	46,X,del(Xp)		144	<3	52	25-50	---	---
67	17	45,X/46,X,del(X) (:p11 →q21:)	50/50	146	<3	38	<3	55	50
68	17	45,X/46,XX/46,X,r(X)	80/16/4	---	<3	35	<3	---	---
69	17	45,X/46,X,+mar/46,X,r(X)	80/5/15	134	<3	31	<3	---	---
70	18	45,X/46,XY	50/50	132	<3	40	<3	54	25
71	12	45,X/47,YYY	50/50	133	<3	---	---	---	---

Turner sendromluların erişkin boy ortalaması, kronolojik 19 yaşa göre, 140.55 ± 8.5 cm.dir (<3P). Erişkin kilo ortalamaları (hasta sayısı: 16) 48.87 ± 14.24 kg .(10 P) , erişkin başçevresi ortalamaları ise (hasta sayısı: 12) 53.3 ± 1.81 cm.dir (25 P).

45,X erişkin hasta grubunun ortalama boyu 139.12 ± 5.2 cm.dir. Boy dağılımı 135-146.5 cm. arasında değişmektedir. 45,X/46,XX grubunda ortalama erişkin boy 148.8 ± 11 cm.dir. Boy dağılımı 135-163 cm. arasındadır. 45,X grubu 45,X/46,XX grubu ile erişkin boyu açısından karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (t : 1.74, $p>0.05$). 46,X,i(Xq) grubunun ortalama erişkin boyu 138.8 ± 3.1 cm.dir ve boy dağılımları 134-142 cm. arasındadır. 45,X/46,X,i(Xq) ve 45,X/46,XX/46,X,i(Xq) grubundaki erişkin hastaların ortalama boyu 134.5 ± 5.5 cm.dir. Gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildir (Tablo: 20).

Tablo: 20 - Erişkin hastaların boy ortalamalarının karyotiplerine göre dağılımları

	45,X	45,X/46,XX	46,X,i(Xq)	45,X/46,X,i(Xq) 45,X/46,XX/46,X,i(Xq)	Toplam
Hasta sayısı	4	5	5	3	17
Boy (cm.)	135	135	134	129	
	136	144	138	134.5	
	139	145	139	140	
	146.5	157	141		
		163	142		
Ortalama boy (cm.)	139.12 ± 5.2	148.8 ± 11	138.8 ± 3.1	134.5 ± 5.5	140.55 ± 8.5

Nöromotor- mental gelişim :

Nöromotor gelişme geriliği 45,X grubunda %33, 45,X/46,XX grubunda %44, marker kromozomuna sahip grupta %40, 46,X,i(Xq) grubunda %10 oranında iken, iki 45,X/46,X,del(Xp) hastasından birinde, Y kromozomun derivesine sahip iki hastadan birinde ve 46,X,+mar hastasında mevcuttur. Bir 45,X/46,X,i(Xq) hastasında, 45,X/46,XY

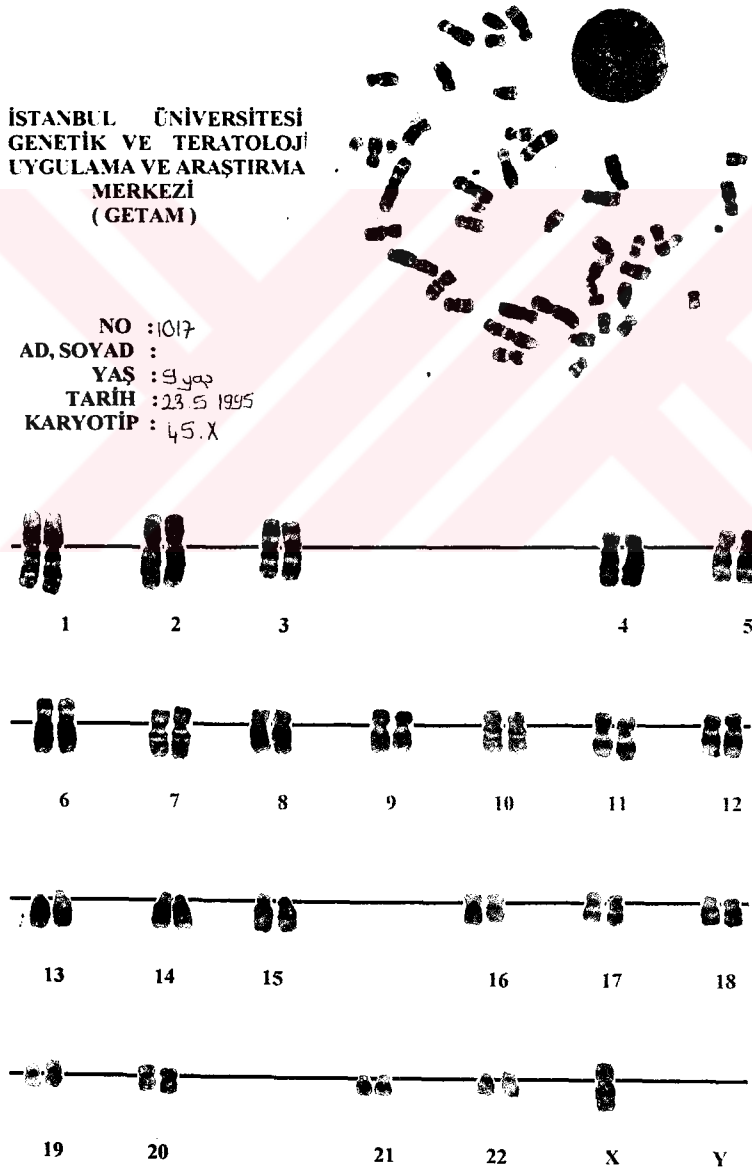
hastasında, bir 45,X/47,XXX ve 45,X/46,XX/47,XXX hastasında, 46,X,del(Xp) hastasında mevcut değildir. Konuşmanın gecikmesi 45,X ve 45,X/46,XX grubunda %33, marker kromozomuna sahip grupta %50 , X kromozomunun kısa kolunun delesyonuna sahip hastalarda %67 oranında iken bir 45,X/46,X,i(Xq) hastasında, Y kromozomun derivesine sahip iki hastadan birinde ve 45,X/46,XY hastasında da mevcuttur. Bir 45,X/47,XXX hastasında, 45,X/46,XX/47,XXX hastasında ve 46,X,Xi(Xq) grubunda mevcut değildir. Matematik hesap yapma problemleri 45,X grubunda %63, 45,X/46,XX grubunda %57, 46,X,i(Xq) hastalarında %50, marker kromozomuna sahip grupta %60 oranındadır, Y kromozom derivesine sahip iki hastadan birinde, ve 45,X/47,XXX hastalarında da bu şikayet mevcuttur. 45,X/46,X,i(Xq)/47,X,i(Xq),i(Xq) hastasında, 45,X/46,XX/47,XXX hastasında, 45,X/46,XY hastasında, ring kromozomuna sahip hastalarda, 46,X,del(Xp) hastasında, 45,X/46,X,del(Xp) hastalarından birinde bu şikayet mevcut değildir.

Turner sendromunda görüldüğü bilinen 22 klinik bulgu hastalarımızda incelenmiştir. Bu klinik bulgular karyotip gruplarına göre değerlendirilmiştir.

45,X :

Bu grupta 19 hasta değerlendirildiğinde hastalarda kısa boy %95 oranındadır. 1 no.lu 1 aylık hastanın boyu 52 cm.dir ve normal sınırlardadır. Streak gonadlar %100 oranındadır ve hiçbir hastada spontan mensturasyon mevcut değildir. Puberte evresindeki ve daha ileri yaştaki 15 hastanın 11' inde ise (%73.3) spontan hipoplazik göğüs gelişimi ve 12 hastanın 4' ünde (%33.3) hafif pubik kıllanma mevcuttur. Turner sendromu fenotipi ile uyumlu olan kısa boyun ve düşük ense saç çizgisi %95, brakidaktili %74, yele ense ve kubitus valgus %63, tırnak anomalileri %61, kalkan göğüsle beraber ayırık meme uçları %58, düşük yerleşimli malforme kulaklar ve pigmente nevi %53, pektus ekskavatum %42 oranında saptanmıştır. Daha az sıklıkta görülen bulgulardan bazıları ise mavi sklera ve dar-yüksek damak (%37), diş anomalileri ve ekstremitelerde lenfödem (%33), antimongoloid göz aksı ve hipoplazik mandibuladır (% 32) (Tablo: 21).

Hastalarda saptanan diğer klinik anomaliler %63 oranındadır. Bu bulgular hipotelorizm ve transvers çizgi (hasta no.6), ayak tabanı düşüklüğü (hasta no.4), kifoz ve osteoporoz (hasta no.10), transvers çizgi (hasta no.11), skolyoz (hasta no.17), hipotelorizm, sağ elin 2. parmağında ulnar deviasyon ve diz ekleminden itibaren tibianın eğriliği (hasta no.8), kliteromegali ve transvers çizgi (hasta no.5), sağ sakpulada 3x5 cm.lik depigmente alan (hasta no.16), bilateral 5. parmakta kamptodaktili, pektus karinatus, osteoporoz ve iris subluksasyonu (hasta no.18), ekzoftalmik gözler ve transvers çizgi (hasta no.12), peteşi, ekimoz nedeni ile tetkik edildiğinde trombositopeninin mevcudiyeti, kliteromegali ve transvers çizgi (hasta no.3) ve ileal atrezidir (hasta no.1) (Tablo: 30). 7 no.lu hastanın karyotipi Resim : 4 'de görülmektedir.



Resim: 4- 45,X karyotipli hastanın karyogramı

Tablo: 21 - 45,X karyotipli 19 hastanın klinik bulgularının dağılımı ve görülme sıklıkları

Hasta No. :	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	%
Klinik Bulgular :																				
kısa boy	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	95
amenore(streak gonadlar)	---	---	---	---	1	---	1	---	---	---	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100
antimongoloid göz aksı	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	32
epikantus	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	21
mavi sklera	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	37
hipoplazik mandibula	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	32
mikrognati	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16
uzun filtrum	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26
dar yüksek damak	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	37
diş anomalisi	---	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	33
düşük yerleşimli , malforme kulaklar	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	53
kısa boyun, düşük ense saç çizgisi	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	95
yele ense	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	63
kalkan göğüsle beraber ayrıık meme uçları	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	58
pektus ekskavatum	0	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	42
brakidaktili	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	74
klinodaktili	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	16
tırnak anomalileri	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	---	0	1	0	1	0	1	0	0	61
ekstremitelerde lenfödem	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	---	0	0	0	0	0	1	0	0	33
kubitus valgus	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	63
pigmente nevi	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	53
Diğer klinik anomaliler	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	63

Tabloda mevcut olan her bulgu 1 puanla, mevcut olmayan bulgular 0 puanla ve değerlendirilmesi yapılamayan bulgular ise --- şeklinde gösterilmiştir.

45.X/46.XX:

Bu grupta 12 hasta incelendiğinde kısa boy %83 oranındadır; iki hasta kronolojik yaşlarına göre kısa boylu değildir (no.47,51). Streak gonadlar %100 oranında iken bir hasta (no.48) 15 yaşından itibaren 3 sene düzensiz olarak spontan adet görmüştür. Spontan hipoplazik göğüs gelişimi 9 hastanın 7' sinde (%77) ve adrenarş ise 5'inde (%56) mevcuttur. Kısa boyun, düşük ense saç çizgisi %75' inde, brakidaktili ve diş anomalileri %50' sinde, dar- yüksek damak, düşük yerleşimli malforme kulaklar, kubitus valgus ve pigmente nevi %42' sinde, kalkan göğüsle beraber ayırık meme uçları, tırnak anomalileri ve antimongoloid göz aksı %33' ünde, yele ense, mavi sklera, hipoplazik mandibula, uzun filtrum ve ekstremitelerde lenfödem ise %25' inde mevcuttur (Tablo: 22).

Hastalarda gözlenen diğer klinik anomaliler ise %67 oranındadır. Bir hastada sandal açıklığı, baş parmakların proksimalden, 3. parmakların alttan çıktığı ve 4.-5.parmakların rudimenter olduğu ayak parmak anomalileri (no.41), birinde hipotelorizm, ekzema benzeri lezyonlar ve transvers çizgi (no.42), birinde nistagmus (no.45), birinde hipotelorizm, hipermetropi, ince ve uzun parmakların mevcudiyeti (no. 46), birinde vitiligo (no.48), birinde ekzema ve transvers çizgi (no.49), birinde hipotelorizm ve kuru cilt (no.50), birinde lordoz, kifoz, tambur başparmak ve eklemlerde kısıtlılık (no.52) bulunmaktadır (Tablo: 30).

Hastaların boy gelişiminde XO hücre gruplarının XX hücre gruplarına oranlarının etkileri değerlendirilmiştir. Kısa boyu olmayan iki hastamızda (no.47,51) XO hücre grubunun XX hücre grubuna oranı sırası ile 20 / 80 ve 35 / 65 , ortalama 27 / 73 'dür. Erişkin boy ortalamaları ise 160 cm.dir. Diğer yandan karyotip oranı 6 / 84 olan 8 aylık hastamızın (no.41), 25 / 75 olan 12 yaşındaki hastamızın (no.43) ve 15 / 85 olan 16 yaşındaki hastamızın (no.46) boyları 3 persentilin altındadır. Kısa boya sahip hastalarda XO % 52.25 ve XX % 47.75 oranındadır. 48 no.lu hastamızın 29 yaşında iken boyu 145 cm.dir.

Erişkin diğer hastalarla birlikte (no. 50,52) boy ortalamaları 141.3 cm.dir ve ortalama karyotip oranları 71.8/28.1' dir (Tablo: 23).

Tablo: 23 - Karyotip oranlarına göre erişkin boy uzunluğu

Kayotip oranları (XO/XX)	71.8/28.1	27/73
Boy (cm.)	141.3	160

Hastaların hücrelerinde XO karyotipinin XX karyotipine oranlarına göre klinik bulguların dağılımları incelenmiştir. Hücrelerinde XO karyotipi sıklığı %60-90 arasında değişen (ortalama %77.1) 5 hasta ile %7-40 arasında değişen (ortalama 23.5) 6 hastanın klinik bulguları karşılaştırılmıştır. XO hücre oranı %23.5 olan grupta pigmente nevi dışındaki diğer klinik bulguların sıklığının oldukça azalmış olduğu, streak gonadların ise %100 oranında olarak benzer sıklıkta olduğu saptanmıştır (Tablo: 24).

Tablo: 24- Hücrelerin X/XX oranlarına göre klinik bulguların dağılımı

	X/XX	X/XX
Hücre dağılımları % (ortalama)	77.1/22.9	23.5/76.5
Hasta sayısı	5	6
Klinik Bulgular	%	%
kısa boy	100	67
amenore (streak gonadlar)	100	100
antimongoloid göz aksı	60	17
epikantus	20	0
mavi sklera	40	17
hipoplazik mandibula	40	17
mikrognati	40	17
uzun filtrum	40	17
dar yüksek damak	60	33
diş anomalisi	60	33
düşük yerleşimli , malforme kulaklar	60	17
kısa boyun, düşük ense saç çizgisi	80	67
yele ense	60	0
kalkan göğüsle beraber ayrık meme uçları	40	33
pektus ekskavatum	20	0
brakidaktili	60	33
klinodaktili	20	0
tırnak anomalileri	40	17
ekstremitelerde lenfödem	60	0
kubitus valgus	80	17
pigmente nevi	40	50
Diğer klinik anomaliler	80	50

45,X/47,XXX ve 45,X/46,XX/47,XXX :

Üç hastada kısa boy mevcuttur. 53 no.lu 45,X/47,XXX hastası 13 yaşından beri düzenli adet görmektedir, batin ultrasonografisinde normal sağ over ve sol overinde kistik oluşum saptanmıştır. Diğer hastalar amenoreiktir, fakat spontan göğüs gelişimleri mevcuttur. Kısa boyun, düşük ense saç çizgisi ve kubitüs valgus her üçünde de mevcuttur. 45,X/47,XXX hastasında (no.54) mevcut olan yele ense hafif formdadır. Bu grupta hipoplazik mandibula, düşük yerleşimli malforme kulaklar, kalkan göğüsle beraber ayrıık meme uçları ve pigmente nevi %67 oranındadır. Antimongoloid göz aksı, epikantus, pektus ekskavatum, brakidaktili, tırnak anomalileri ve ekstremitelerde lenfödem saptanmamıştır. 45,X hücre grubu %97 olan 45,X/47,XXX hastası %50 olan hastaya göre daha fazla klinik bulguya sahiptir. 45,X/46,XX/47,XXX hastasında kısa boyun, düşük ense saç çizgisi, klinodaktili, kubitüs valgus ve pigmente nevi mevcuttur (Tablo:22). 53 no.lu 45,X/47,XXX hastasının kısa boyu dışında iskelet anomalileri mevcuttur ve bunlar skolyoz, madelung deformitesi, sağ fibulanın ekzostoza ve elin 4.-5. parmaklarının kamptodaktilisidir. 54 no.lu 45,X/47,XXX hastasında ise guatr, kuru cilt ve ince ayaklar vardır (Tablo: 30).

Tablo: 22- 45,X/46,XX grubundaki 12 hastanın ve 45,X/47,XXX ile 45,X/46,XX/47,XXX karyotipindeki 3 hastanın klinik bulgularının dağılımı

Hasta No.:	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	%	53	54	55	%
Karyotip :														X/XXX	X/XXX	X/XXX/XXX	
Hücre dağılımları :	6/84	90/10	25/75	80/20	40/60	15/85	20/80	60/40	50/50	68/32	35/65	87.5/12.5		50/50	97/3	88/4/8	
Klinik Bulgular :																	
kısa boy	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	83	1	1	1	100
amenore (streak gonadlar)	---	---	---	1	---	1	1	1	1	1	1	1	100	0	1	1	67
antimongoloid göz aksı	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	33	0	0	0	0
epikantus	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0
mavi sklera	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	25	1	0	0	33
hipoplazik mandibula	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	25	1	1	0	67
mikrognati	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	25	0	1	0	33
uzun filtrum	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	42	0	1	0	33
dar yüksek damak	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	50	0	1	0	33
dış anomalisi	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	42	1	1	0	67
düşük yerleşimli , malforme kulaklar	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	75	1	1	1	100
kısa boyun, düşük ense saç çizgisi	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	25	0	1	0	33
yele ense	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	33	1	1	0	67
kalkan göğüsle beraber	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0					
ayrık meme uçları																	
pektus ekskavatum	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0
brakidaktili	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	50	0	0	0	0
klinodaktili	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	8	0	0	1	33
turnak anomalileri	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	33	0	0	0	0
ekstremitelerde lenfödem	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	25	0	0	---	0
kubitus valgus	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	42	1	1	1	100
pigmente nevi	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	42	0	1	1	67
Diğer klinik anomaliler	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	67	1	1	0	67

46,X,i(Xq):

14 hastanın hepsinde kısa boy ve streak gonadlar mevcuttur. 24 no.lu hasta bir kez spontan mensturasyon olmuştur. Puberte ve sonrasındaki 12 hastanın 7'sinde spontan hipoplazik göğüs gelişimi (%58.3) ve 10 'unda (%83.3) adrenarş mevcuttur. Brakidaktili %71, kısa boyun, düşük ense saç çizgisi %64, kalkan göğüsle beraber ayrık meme uçları %57, dar- yüksek damak %50 ve pigmente nevi %43 oranındadır. Bir hastadaki (no.32) yele ense hafif formdadır ve bir hastanın parmaklarında şişkinlik (no.24) mevcuttur. Uzun filtrum ve pektus ekskavatum hastalarda saptanmamıştır (Tablo: 25). 45,X hastalarına oranla dar- yüksek damak yüksek sıklıkta, kalkan göğüsle beraber ayrık meme uçları, brakidaktili ve klinodaktili benzer sıklıklarda, diğer bulgular ise daha az sıklıktadır.

Hastalardan birinde (no.24) hipertelorizm, parmaklarında ulnar deviasyon, birinde (no.29) kliteromegali, proksimalden çıkan el başparmağı ve transvers çizgi, birinde (no.30) ekzoftalmik gözler ve proksimalden çıkan el baş parmakları, birinde (no.32) hipotelorizm, lordoz, kifoz ve üçünde (no.21,22,23) transvers çizgi ek olarak görülen diğer anomalilerdir (Tablo: 30).

45,X/46,X,i(Xq), 45,X/46,XX/46,X,Xi(Xq) ve 45,X/46,X,i(Xq)/47,X,i(Xq), i(Xq):

Hastalarda kısa boy ve streak gonadlar mevcuttur. Dört 45,X/46,X,i(Xq) hastasından 3'ünde (%75) spontan hipoplazik göğüs gelişimi, 1'inde (%25) adrenarş ve 45,X/46,X,i(Xq)/47,X,i(Xq),i(Xq) hastasında spontan hipoplazik göğüs gelişimi ve adrenarş mevcuttur. En sık görülen diğer bulgular kısa boyun, düşük ense saç çizgisi (%71), kubitüs valgus (%57) ve pigmente nevidir (%29). Bir 45,X/46,X,i(Xq) hastasında (no.35) yele ense mevcuttur. Ekstremitelerde lenfödem, tırnak anomalileri, düşük yerleşimli malforme kulaklar, uzun filtrum, hipoplazik mandibula, antimongoloid göz aksı, epikantus, mavi sklera ve pektus ekskavatum hastalarda saptanmamıştır, diğer bulgular 45,X ve 45,X/46,XX hastalarına oranla daha az sıklıktadır. Mikrognati, kısa boyun, düşük ense saç çizgisi, yele ense ve kubitüs valgus 46,X,i(Xq) hastalarına oranla daha fazla sıklıktadır, diğer bulgular ise daha az sıklıktadır. 45,X/46,XX/46,X,Xi(Xq) hastasının gonadları değerlendirilememiştir, kısa boy dışında klinodaktili ve kubitüs valgusu mevcuttur.

45,X/46,X,i(Xq)/47,X,i(Xq),i(Xq) hastasında ise kısa boy ve streak gonadlar dışında dar-yüksek damak, kısa boyun, düşük ense saç çizgisi, kubitüs valgus ve pigmente nevi bulunmaktadır (Tablo: 26). Bir 45,X/46,X,i(Xq) hastasının (no.35) saçlarında el ayası büyüklüğünde dökülme, bir diğerinin (no.37) kuru cildi ve 45,X/46,X,i(Xq)/47,X,i(Xq),i(Xq) hastasının kuru cildi mevcuttur (Tablo: 30). 45,X/46,X,i(Xq)/47,X,i(Xq),i(Xq) hastasının karyotipleri Resim : 5 ve Resim : 6 ' da görülmektedir.

Tablo: 25- 46,X,i(Xq) grubundaki 14 hastanın klinik bulgularının dağılımı

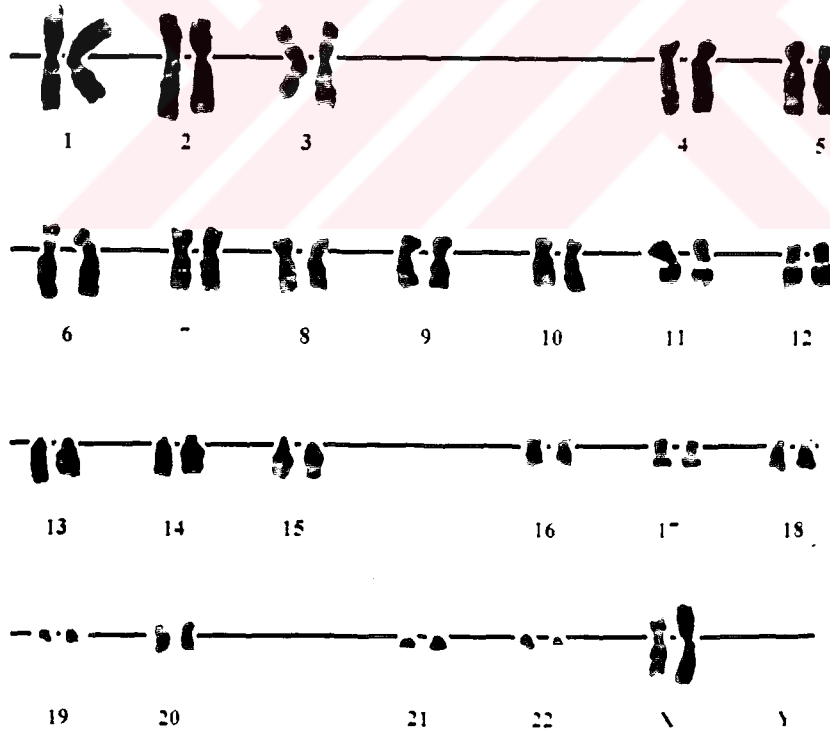
Hasta No.	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	%
Klinik Bulgular															
kısa boy	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100
amenore(streak gonadlar)	---	1	1	---	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100
antimongoloid göz aksı	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	21
epikantus	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
mavi sklera	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	7
hipoplazik mandibula	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	14
mikrognati	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	7
uzun filtrum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
dar yüksek damak	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	50
diş anomalisi	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	21
düşük yerleşimli , malforme kulaklar	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	29
kısa boyun, düşük ense saç çizgisi	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	1	1	64
yele ense	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	7
kalkan göğüsle beraber ayrık meme uçları	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	57
pektus ekskavatum	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
brakidaktili	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	71
klinodaktili	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	14
turnak anomalileri	0	1	0	0	0	0	0	0	---	0	0	0	---	0	8
ekstremitelerde lenfödem	0	0	0	0	1	0	0	0	---	0	0	0	---	0	8
kubitüs valgus	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	36
pigmente nevi	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	43
Diğer klinik anomaliler	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	50

Tablo: 26- 46,X,i(Xq) mozaiklerinde klinik bulguların dağılımı ve görülme sıklıkları

Hasta No.	34	35	36	37	38	39	40	%
Karyotip	X/ X,i(Xq)	X/ X,i(Xq)	X/ X, i(Xq)	X/ X, i(Xq)	X/ X,i(Xq)	X/XX/ X,i(Xq)	X/ X,i(Xq)/ X,i(Xq) ,i(Xq)	
Hücre dağılımları (%)	90/10	50/50	15/85	40/60	80/20	80/10/10	45/50/5	
Klinik Bulgular								
kısa boy	1	1	1	1	1	1	1	100
amenore (streak gonadlar)	---	1	1	1	1	---	1	100
antimongoloid göz aksı	0	0	0	0	0	0	0	0
epikantus	0	0	0	0	0	0	0	0
mavi sklera	0	0	0	0	0	0	0	0
hipoplazik mandibula	0	0	0	0	0	0	0	0
mikrognati	0	0	1	0	0	0	0	14
uzun filtrum	0	0	0	0	0	0	0	0
dar yüksek damak	0	0	0	0	0	0	1	14
diş anomalisi	0	0	0	1	0	0	0	14
düşük yerleşimli, malforme kulaklar	0	0	0	0	0	0	0	0
kısa boyun, düşük ense saç çizgisi	1	1	1	0	1	0	1	71
yele ense	0	1	0	0	0	0	0	14
kalkan göğüsle beraber ayırık meme uçları	0	0	0	1	0	0	0	14
pektus ekskavatum	0	0	0	0	0	0	0	0
brakidaktili	0	1	0	0	0	0	0	14
klinodaktili	0	0	0	0	0	1	0	14
tırnak anomalileri	0	0	0	0	0	0	0	0
ekstremitelerde lenfödem	0	0	0	0	0	0	0	0
kubitus valgus	0	0	1	0	1	1	1	57
pigmente nevi	0	0	0	1	0	0	1	29
Diğer klinik anomaliler	0	1	0	1	0	0	1	43

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
GENETİK VE TERATOLOJİ
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
(GETAM)

NO :
AD, SOYAD :
YAŞ :
TARİH :
KARYOTİP :

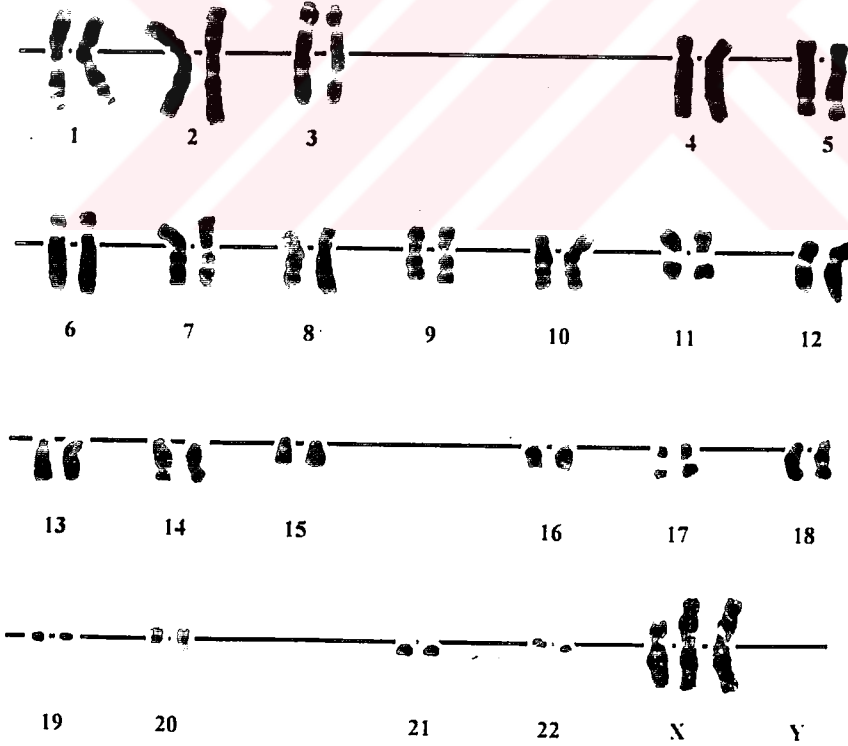


Resim: 5 - 46,X,i(Xq) karyotipi

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
GENETİK VE TERATOLOJİ
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
(GETAM)



NO :
AD, SOYAD : H. K.
YAŞ : 23
TARİH :
KARYOTİP : 47,X,i(Xq),i(Xq)



Resim : 6 - 47,X,i(Xq),i(Xq) karyotipi

45,X/46,X,+mar, 46,X,+mar ve 45,X/46,X,+der(Y) :

Beş 45,X/46,X,+mar ve iki 45,X/46,X,+der(Y) hastasında kısa boy ve streak gonadlar mevcuttur. 46,X,+mar hastasında kısa boy mevcuttur, fakat gonadları değerlendirilememiştir. Değerlendirilen dört 45,X/46,X,+mar hastasının dördünde spontan hipoplazik göğüs gelişimi, 3' ünde adrenarş mevcuttur, 45,X/46,X,+der(Y) hastalarında ise telarş ve adrenarş mevcut değildir.

Hastalarda en sık görülen bulgular kısa boyun, düşük ense saç çizgisi, dar-yüksek damak (%87.5), brakidaktili (%62.5), kalkan göğüsle beraber ayrık meme uçları ve diş anomalileridir (%50). Mozaik formda marker kromozomuna sahip hastalarda 45,X oranı az olan hastalar ile (no.59,60) çok olan hastaların (no.58,61,62) klinik olarak etkilenme dereceleri benzerdir. Marker oranı %70, 25 ve 15 olan hastalarda matematik hesap yapma problemleri mevcutken, % 10 olanda bu şikayet yoktur. 19 aylık 46,X,+mar hastasında atipik yüz görünümü, dar- yüksek damak ve brakidaktili ve nöromotor gelişme geriliği mevcuttur. Hastaların marker kromozomları küçüktür ve iki hasta haricinde problemler kullanılarak X veya Y kromozom orijinli oldukları saptanamamıştır.

Marker kromozomunun Y kromozom orijinli olduğu saptanan 56 no.lu 11 yaşındaki hastada kısa boyun, düşük ense saç çizgisi, mavi sklera, dar- yüksek damak, diş anomalisi ve klinodaktili mevcuttur, zekası normal olarak değerlendirilmiştir. 57 no.lu 12.5 yaşındaki hastada ise, kısa boyun, düşük ense saç çizgisi, dar- yüksek damak ve kalkan göğüsle beraber ayrık meme uçları vardır. Ayrıca hasta 5 yaşında konuşmaya başlamıştır, nöromotor gelişme geriliği mevcuttur ve özel okulda eğitim almaktadır (Tablo: 27).

Hastalarda ek olarak görülen anomaliler sıklıkla (%100). Marker oranı %10 olan hastanın (no.58) sol gözünde strabismus, hipermetropi, transvers çizgi, kısa ayakları ve 2.-3. ayak parmaklarının belirgin zigodaktili mevcuttur. Marker oranı %15 olan hastanın (no.62) kaşları seyrek, strabismus ve transvers çizgisi vardır. Marker oranı %25 olan hastanın (no.61) strabismus, ellerinde reynaud fenomeni, skolyozu ve kliteromegalisi mevcuttur. Marker oranı %70 olan hastalardan birinin (no.59) transvers çizgisi, ayak birinci parmağında kısalık, sandal açıklığı ve röntgen filmlerinde osteoporozu mevcuttur. Ayrıca surrenal yetersizlik nedeni ile kortizol tedavisi almıştır.

Diğer hastanın (no. 60) skafosefalisi, kalın, kıvrıkcık saçları, sık kaşları, basık burun ucu ve küçük burun delikleri, büyük ağız, ince, uzun el parmakları, laterale doğru devie ve uçları yukarı doğru kalkık her iki ayak başparmakları, ince ayak parmakları, gevşek dirsek eklemleri ve pektus karinatusu mevcuttur. 46,X,+mar hastasının atipik yüz görünümü (belirgin alnı, sık kaşları, uzun kirpikleri, hipertelorizmi, ince dudakları, yüksek damağı, basık burun kökü) ve konjenital kalça çıkığı mevcuttur. 45,X/46,X,+der(Y) hastalarından birinde (no.56) frenilum yapışıktır, diğerinde ise hafif skolyoz mevcuttur (Tablo: 30).

45,X/46,X,del(Xp), 46,X,del(Xp) ve 45,X/46,X,del(X)(:p11 → q21:) :

Hastaların hepsinde kısa boy mevcuttur. 46,X,del(Xp) hastası 12 yaşından beri spontan mensturasyon olmuştur, 45,X/46,X,del(X)(:p1 → q21:) hastasında ve gonadları değerlendirilen 45,X/46,X,del(Xp) hastasında (no.65) streak gonadlar ve spontan hipoplazik göğüs gelişimi mevcuttur.

Bir 45,X/46,X,del(Xp) hastasında (no.64) epikantus, mavi sklera, dar- yüksek damak, diş anomalisi, kısa boyun, düşük ense saç çizgisi, kalkan göğüsle beraber ayrık meme uçları, klinodaktili, geniş tırnak enleri, pigmente nevi ve ek olarak basık burun kökü, belirgin sternum bulunmaktadır. Nöromotor gelişme geriliği mevcuttur, 6 yaşında olmasına rağmen konuşamamaktadır. Zeka gelişimi geri olarak değerlendirilmiştir. Diğer 45,X/46,X,del(Xp) hastasında (no.65) kısa boyun, düşük ense saç çizgisi, pigmente nevi mevcuttur ve seyrek kaşlar ile strabismus diğer klinik anomalileridir. Hastada geç konuşma mevcuttur (18.ayda) ve zeka gelişimi normal olarak değerlendirilmiştir. 46,X,del(Xp) hastasında klinodaktili ve pigmente nevi mevcuttur. Zeka gelişimi normal olarak değerlendirilmiştir. 45,X/46,X,del(X)(:p11 → q21:) hastasında kısa boyun, düşük ense saç çizgisi, yele ense, brakidaktili ve kubit valgus mevcuttur (Tablo:28, 30).

Tablo: 28- 45,X/46,X,del(Xp), 46,X,del(Xp) ve 45,X/46,X,del(X)(:p11 → q21:) hastalarının klinik bulgularının dağılımı ve görülme sıklıkları

Hasta No.	64	65	66	%	67
Karyotip	X/ X,del(Xp)	X/ X,del(Xp)	X,del(Xp)		X/X,del(X)(:p11→q21:)
Hücre dağılımları	70/30	92/8			50/50
Klinik Bulgular					
kısa boy	1	1	1	100	1
amenore (streak gonadlar)	---	1	0	50	1
antimongoloid göz aksı	0	0	0	0	0
epikantus	1	0	0	33.3	0
mavi sklera	1	0	0	33.3	0
hipoplazik mandibula	0	0	0	0	0
mikrognati	0	0	0	0	0
uzun filtrum	0	0	0	0	0
dar yüksek damak	1	0	0	33.3	0
diş anomalisi	1	0	0	33.3	0
düşük yerleşimli , malforme kulaklar	0	0	0	0	0
kısa boyun, düşük ense saç çizgisi	1	1	0	66.6	1
yele ense	0	0	0	0	1
kalkan göğüsle beraber ayrıık meme uçları	1	0	0	33.3	0
pektus ekskavatum	0	0	0	0	0
brakidaktili	0	0	0	0	1
klinodaktili	1	0	1	66.6	0
tırnak anomalileri	1	0	0	33.3	0
ekstremitelerde lenfödem	0	0	0	0	0
kubitus valgus	0	0	0	0	1
pigmente nevi	1	1	1	100	0
Diğer klinik anomaliler	1	1	0	66.6	0

45,X/46,XX/46,X,r(X) ve 45,X/46,X,+mar/46,X,r(X) :

Hastalarda kısa boy ve streak gonadlar mevcuttur, spontan göğüs gelişimleri mevcut değildir. 45,X/46,XX/46,X,r(X) hastasının başka Turner sendromu ile uyumlu kliniği mevcut değilken her iki ayağının 4. parmakları 5.nin üzerinden çıkmaktadır. 45,X/46,X,+mar/46,X,r(X) hastasının düşük yerleşimli malforme kulakları, transvers çizgisi ve hafif pubik kılınması mevcuttur. Hastaların zeka gelişimleri normal olarak değerlendirilmiştir (Tablo: 29, 30).

45,X/46,XY ve 45,X/47,XYX :

Her iki hasta kız görünümünde, kısa boylu ve streak gonadlara sahiptir. Spontan göğüs gelişimleri mevcut değildir. 18 yaşındaki 45,X/46,XY hastasında çok hafif adrenarş mevcuttur. Hipertelorizmi, mavi sklerasi, dar- yüksek damağı, düşük yerleşimli belirgin kulakları, kısa boynu, düşük ense saç çizgisi, kalkan göğüsle beraber ayırık meme uçları, hafif pektus ekskavatumu, parmak sırtlarında hafif şişkinliği, laterale devie olan el 5.parmakların distal falanksları, kubit valgusu, ince ve uzun ayakları, pigmente nevusi, ekzeması ve kliteromegalisi mevcuttur. 12 yaşındaki 45,X/47,XYX hastasında kısa boy ve streak gonadlar dışında Turner fenotipi ile uyumlu klinik bulgu mevcut değildir. Zekası normal olarak değerlendirilmiştir (Tablo:29, 30). Hastanın fibroblast analizlerinde periferik lenfosit analizleri ile uyumlu olarak %50 45,X ve %50 47,XYX karyotipi mevcutken, sağ gonadında bu oran 94/ 6, sol gonadında ise 24.4/75.5 olarak saptanmıştır.

Tablo: 29- Ring X kromozomuna sahip hastaların, ayrıca 45,X/46,XY ve 45,X/47,XY hastalarının klinik bulgularının dağılımı

Hasta No.	68	69	%	70	71
Karyotip	X/XX/X _r (X)	X/X _r +mar/X _r (X)		X/XY	X/XY
Hücre dağılımları	80/16/4	80/5/15		50/50	50/50
Klinik Bulgular					
kısa boy	1	1	100	1	1
amenore (streak gonadlar)	1	1	100	1	1
antimongoloid göz aksı	0	0	0	0	0
epikantus	0	0	0	0	0
mavi sklera	0	0	0	1	0
hipoplazik mandibula	0	0	0	0	0
mikrognati	0	0	0	0	0
uzun filtrum	0	0	0	0	0
dar yüksek damak	0	0	0	1	0
diş anomalisi	0	0	0	0	0
düşük yerleşimli , malforme kulaklar	0	1	50	1	0
kısa boyun, düşük ense saç çizgisi	0	0	0	1	0
yele ense	0	0	0	0	0
kalkan göğüsle beraber ayrık meme uçları	0	0	0	1	0
pektus ekskavatum	0	0	0	1	0
brakidaktili	0	0	0	0	0
klinodaktili	0	0	0	0	0
tırnak anomalileri	0	0	0	0	0
ekstremitelerde lenfödem	0	0	0	1	0
kubitus valgus	0	0	0	1	0
pigmente nevi	0	0	0	1	0
Diğer klinik anomaliler	1	1	100	1	0

Hastalarda incelediğimiz parametrelerden ‘diğer klinik anomaliler ‘ Tablo: 30 ‘da gösterilmiştir.

Tablo:30- Diğer klinik bulguların karyotip gruplarına göre dağılımı

	X	X/XX	X/XXX X/XXX/XXXX	X _i (Xq)	X/ X _i (Xq) ve diğer	X/X _i +mar X _i +mar	X/ X _i +der(Y)	X _i del(Xp) X/X _i del(Xp)	X/ X _i del(X) (:p11→q21:)	X/ X _i r(X)	X/XY X/XXYY
hipotelorizm	2	3		1							
hipertelorizm				1		1					1
strabismus		2				3		1			
nistagmus		1									
ekzoftalmik gözler	1			1							
iris subluksasyonu	1										
cilt lezyonları	1	4	1		2	1					1
saçlarda dökülme					1						
iskelet anomalileri	5	2	1	4		3	1	1		1	1
osteoporoz	2					1					
kamptodaktili	1		1								
zigodaktili						1					
ince, uzun parmaklar		1				1					
ince ayaklar			1								1
sandal açıklığı						1					
transvers çizgi	12	2		4		3				1	
kliteromegali	2			1		1					1
ileal atrezi	1										
trombositopeni	1										
surrenal yetersizlik					1						
guatr			1								
konjenital kalça çıkığı						1					
yapışık frenilum							1				

Klinik bulgular 45,X grubunda en yüksek sıklıklarda görülmektedir. Diğer gruplarda kısa boy, dar- yüksek damak ve klinodaktili dışındaki klinik bulguların görülme sıklıkları 45,X grubuna oranla oldukça azdır (Tablo: 31).

Tablo: 31 - 45,X grubu ile diğer grupların klinik bulgularının sıklıklarının karşılaştırılması

	45,X	Diğer gruplar
Hasta sayısı	19	51
Klinik Bulgular	%	%
kısa boy	95	96
amenore (streak gonadlar)	100	92.5
antimongoloid göz aksı	32	14
epikantus	21	6
mavi sklera	37	18
hipoplazik mandibula	32	16
mikrognati	16	14
uzun filtrum	26	8
dar yüksek damak	37	43
diş anomalisi	33	31
düşük yerleşimli , malforme kulaklar	53	31
kısa boyun, düşük ense saç çizgisi	95	67
yele ense	63	16
kalkan göğüsle beraber ayrıık meme uçları	58	37
pektus ekskavatum	42	4
brakidaktili	74	45
klinodaktili	16	20
tırnak anomalileri	61	16
ekstremitelerde lenfödem	33	17
kubitus valgus	63	43
pigmente nevi	53	43
Diğer klinik anomaliler	58	55

45,X/46,XX grubu, 45,X grubu ile karşılaştırıldığında streak gonadlar, antimongoloid göz aksı, uzun filtrum benzer, mikrognati, dar- yüksek damak, diş anomalisi yüksek sıklıkta iken diğer bulgular azalmış sıklıktadır. X kromozom sayısının ve yapısının fenotipe etkilerini değerlendirebilmek amacı ile 45,X/47,XXX ve 45,X/46,XX/47,XXX grubu ile X kromozomunun yapısal anomalisine sahip 46,X,i(Xq) grubu 45,X/46,XX grubu ile karşılaştırıldığında kısa boy, dar- yüksek damak, kalkan göğüsle beraber ayrık meme uçları, brakidaktili, klinodaktili, kubit valgus ve pigmente nevi yüksek sıklıklarda, diğer bulgular ise azalmış sıklıktadır (Tablo: 32).

Tablo:32- 45,X/46,XX grubu ile diğer mozaikler ve X kromozomun yapısal anomalisine sahip grubun kliniklerinin karşılaştırılması

	45,X/46,XX	45,X/47,XXX 45,X/46,XX/47,XXX 46,X,i(Xq)
Hasta sayısı	12	17
Klinik Bulgular	%	%
kısa boy	83	100
amenore (streak gonadlar)	100	93.3
antimongoloid göz aksı	33	18
epikantus	8	6
mavi sklera	25	12
hipoplazik mandibula	25	24
mikrognati	25	12
uzun filtrum	25	6
dar yüksek damak	42	47
diş anomalisi	50	24
düşük yerleşimli , malforme kulaklar	42	35
kısa boyun, düşük ense saç çizgisi	75	71
yele ense	25	12
kalkan göğüsle beraber ayrık meme uçları	33	53
pektus ekskavatum	8	0
brakidaktili	50	59
klinodaktili	8	18
tırnak anomalileri	33	7
ekstremitelerde lenfödem	25	7
kubit valgus	42	47
pigmente nevi	42	47
Diğer klinik anomaliler	67	35

TARTIşMA

Turner sendromu sıklığı 2500 canlı kız doğumda bir olduğundan sık görülen genetik hastalıklar arasındadır. Kısa boy ve primer amenore en sık görülen bulgulardır, diğer spesifik bulgular ise farklı sıklıklarda görülmektedir. Hastalarda ilk olarak 45,X karyotipinin saptanmasından sonra X kromozomunun yapısal anomalileri ve mozaizmin çeşitli tipleri de tanımlanmıştır. Çoğu araştırmacı tarafından genotip - fenotip ilişkileri incelenerek X kromozom yapısının ve sayısının kliniğe etkisinin olduğu tartışılmış ve Turner fenotipi ile over fonksiyonunu belirleyen determinantlar X kromozomu üzerinde lokalize edilmeye çalışılmıştır. Turner sendromu fenotipinin X monozomosi sonucundan ziyade henüz tanımlanmamış olan spesifik Turner genlerinin eksikliği sonucu oluştuğuna inanılmaktadır. Görülen anomalilerin gen ürünlerinin komplet yokluğu veya anormal ürünlerin mevcudiyetinden ziyade bu genlerin haploid dosajda olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (78).

Moleküler analizlerle monozominin gametogenez sırasında mayotik bir hatadan veya fertilizasyondan sonra gelişen nondisjunktiondan kaynaklandığı saptanamamaktadır. Bu nedenle, anne ve baba yaşına yönelik çalışmalar önem kazanmaktadır (37). Çalışmamızda Turner sendromu ile anne ve baba yaşları arasında ilişki kurulamamıştır. Bu bulgularımız literatür bulguları ile uyumludur. Spermdaki yapısal kromozom anomalileri anöploidilerden daha fazla olduğundan X kromozomunun yapısal anomalilerinin yüksek sıklıkta paternal orijinli olduğu ileri sürülmüştür (Harbison, 1988). 30 normal erkeğin spermelerindeki kromozomun % 4.7 'sinde sayısal anomaliler varken % 6.2 'sinde yapısal anomaliler mevcuttur. Hipohaploidi sıklığı ile yaş arasında ilişki saptanmazken, hiperhaploidi ile yaş arasında ters ilişki ve yapısal anomalilerle yaş arasında belirgin pozitif ilişki saptanmıştır (Martin ve Rademaker,1987) (32). Bizim çalışmamızda baba yaşı ileri bulunmamıştır.

Turner sendromunda mevcut olan gelişme geriliği doğumdan önce başlamaktadır. 45,X konsepsiyonlarının % 98-99 'u spontan düşüklerle kayıp olmaktadır ve yaşayan fetusların çoğunda genital, kardiyak, renal ve dermal anomaliler bulunmaktadır (45). Temtamy yayınında, Schinzel 'in düşük doğum ağırlığını Turner sendromunun bir bulgusu olarak belirttiğini söylemiştir (59). Bu çalışmada ve diğer çalışmalarda düşük doğum ağırlıklarının ve kısa doğum boylarının saptanmış olması intrauterin gelişme geriliğini desteklemektedir. Çalışmamızdaki karyotip gruplarına göre doğum kiloları birbirinden farklı saptanmamıştır.

Turner hastalarımızın çoğunun puberte evresinde ve ileri yaşlarda saptandığı görülmektedir. Hastalar sıklıkla, kısa boy, gelişme geriliği ve puberte yaşlarında sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi ve primer amenorenin mevcudiyeti nedeni ile başvurmuşlardır. Tanı, hastalarımızın % 2.8 'inde ilk yaş içinde konmuştur. Bu hastalar 45,X ve 45,X/46,XX karyotipindedirler, tanının konması lenfödemnin mevcudiyetine bağlıdır. Doğumda Turner sendromu tanısının Palmer ve Reichmann % 11, Park % 23 ve Massa ise % 15 oranında konduğunu saptamıştır. Tanı alanların çoğunu da 45,X karyotipliler oluşturmuştur. Çalışmamızda konjenital lenfödemnin % 18 oranında olmasına rağmen doğumda tanı alanların sıklığının diğer çalışmalara göre düşük olması doğumda tanının atlanabildiğini, hastalarımızın genetik tanı merkezlerine geç başvuruda bulunduğunu veya yurdumuzda halen evde doğum yapanların sıklığının yüksek olduğunu düşündürmektedir. 10 yaştan sonra tanı alanlar % 90 oranında olduğundan Park (% 53) ve Massa 'nın (% 56) sonuçlarından oldukça yüksektir (36,45). 45,X grubundakiler en sık 12 yaşta ve 20 yaş üzerinde, 45,X grubu dışındakiler en sık 15 yaşta ve 20 yaş üzerinde tanı almıştır. 15 yaş öncesinde tanı alanlar % 40.8 oranındadır, bu sonuç Nielsen ve Stradiot 'un sonucundan düşüktür (% 51) (36). 20 yaştan sonra tanı alan hastalarımızın % 66.6 'sını 45,X grubu dışındakiler oluşturmaktadır. Bu durum hastaların hafif klinik bulgulara sahip olduğunu ve tanının bu yaşa kadar atlanabilmiş olmasını göstermektedir.

Hastaların erken çocukluk ve çocukluk dönemlerindeki boy gelişim takiplerine ait kayıt tutulamamıştır, bu nedenle her yaşa göre boy gelişiminin değerlendirilmesi yapılamamıştır. Hastalarımızın erişkin ortalama boyu (140.55 $\pm$ 8.48 cm.) diğer toplumlardaki Turner hastalarının ortalamalarından farklı değildir. Ranke (1994), 12 Avrupa ülkesindeki 441 erişkin hastanın boylarını 144.4 $\pm$ 6.8 cm. olarak saptamıştır (49).

Hastalarda kısa boyun neden olduğu tam açıklanamamıştır. Bazı otozomal kromozom anöploidilerinde de kısa boy görülmektedir, fakat kısa boyun cinsiyet kromozomunun kısmen veya tamamının kayıp olması ile ilişkili olduğu tek cinsiyet kromozomu anomalisidir. 47,XXX hastalarında normal veya normalden uzun boy görülmektedir, 47,XXY ve 47,XYY hastaları da uzun boyludur. Erken embriyonal dönemde, mevcut tek X kromozomunun bazı hücrelerde inaktive olmasının düşüğe ve büyüme geriliğine neden olduğu, ayrıca inaktivasyondan kaçan Xp distal ucunun boy gelişimi ile ilişkili olduğu önerilmiştir. Rao ve arkadaşları, Xp distal ucundaki psödootozomal bölgede SHOX geninin kısa boya neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (50).

Bir X kromozomunun eksikliği kısa boya neden olmakta ise, normal 46,XX hücre dizisi ile mozaik olan hastalarda (45,X/46,XX) daha normal boy gelişmesi beklenmektedir. Engel, Ferguson Smith, Lindsten, Mattevi, Williams çalışmalarında erişkin 45,X/46,XX hastalarının boylarını (148.8 ± 5.86 cm. ; $n = 18$) erişkin 45,X hastalarından (142.4 ± 6.21 cm. ; $n=59$) oldukça uzun saptamışlardır (45). Temtamy 'nin 49 hastasından kısa boylu olmayan 5 hastası mozaik karyotipindedir (59). Park, Lippe ve Ranke ise anlamlı fark saptamamışlardır (45, 49). Çalışmamızda 45,X hastaları ile 45,X/46,XX mozaiklerinin erişkin boyları açısından fark saptanmamıştır. Çalışmamızda 45,X hücre grubunun 46,XX hücre grubuna oranı ortalama 27 / 73 olduğunda kısa boyun olmadığı saptanmıştır. Ortalama erişkin boy ise 160 cm.dir. Sarkar 'ın çalışmasında bu oran 29 / 71 'dir ve boyun ortalama 153.5 cm. olduğu belirtilmiştir (53). Diğer yandan karyotip oranı 6 / 84 olan 8 aylık hastamızın (no.41), 25 / 75 olan 12 yaşındaki hastamızın (no.43) ve 15 / 85 olan 16 yaşındaki hastamızın (no.46) boyları 3 persentilin altındadır. 45,X/47,XXX ve 45,X/46,XX/47,XXX karyotipli hastalarımızda 45,X hücre oranı yüksektir (ortalama % 78.3) ve hastalarda kısa boy mevcuttur. Kısa boya sahip hastalarda 45,X % 52.25 ve 46,XX % 47.75 oranındadır. Az verimizin olmasına rağmen 45,X hücre gruplarının yüksek oranda olmasının boy uzamasını olumsuz etkilediği, 46,XX hücre gruplarının ise kısa boyu azaltıcı etkisinin olduğu görülmektedir. Boy gelişiminde doğum kilosu ve boyu, ebeveynlerinin boyu, ek malformasyonlar, sosyal yapı, etnik köken, spontan pubertenin olması gibi faktörlerin de etkisi olabileceği için az sayıdan oluşan veriler arasında karşılaştırma yaparak kesin sonuca varmak zordur (48).

Hastalarımızın % 63 'ünde kilo düşüktür ($<3P$) ve obeziteye yatkın olduğu belirtilen bu hastalarda (75) obez hastamız yoktur. Ortalama erişkin kilosu ise 10 P 'dedir. Ranke, artan yaşla birlikte boya oranla kilonun arttığını saptamıştır (48). Hastalarımızın çoğunun genç yaşta olması bu sonucu etkilemektedir.

45 hastadan 5 'inin yaşa göre baş çevreleri 3 persentilin altındadır (% 11) (no.32, 38, 41,54, 62). Bu sonuç küçük başçevresi bulmayan Eggert ve Temtamy 'in sonuçlarından farklıdır (59). Turner hastalarında baş çevresinin küçük olabileceği görülmektedir.

Çoğu hastamızdaki gelişimsel gerikliklerin nöromotor gelişimi ve geç konuşmayı da içerdiği görülmüştür. En ağır düzeyde etkilenen hastalar 45,X/46,X,del(Xp) ve Y kromozomun derivesine sahip hastadır. Bu hastalar 5 yaştan sonra konuşmaya başlamıştır. Hastaların % 50 'sinde görülen matematik hesap yapma problemleri 45,X grubunda en yüksek orandadır. En sık geçirilen hastalık olarak otitis media dışında ateşli enfeksiyonlar da sıktır. Bu hastalarda İmmunoglobulin G düzeyi düşük olabilir (75).

Hastalarımızda iskelet anomalileri oldukça çeşitlidir ve sık görülmektedir. En sık vertebra anomalileri (skolyoz, lordoz, kifoz) saptanmıştır. Cilt lezyonları ikinci sıklıktadır. Sıklık sırasına göre kuru cilt, ekzema, vitiligo, depigmente alan ve reynaud fenomeni mevcuttur. Keloid, seboreik dermatit ve hemanjiom saptanmamıştır. Turner hastalarında görülen klasik göz bulguları dışında hastalarımızda hipotelorizm (üç 45,X/46,XX, iki 45,X ve bir 46,X,i(Xq) hastasında) ve hipertelorizm (46,X,i(Xq), 46,X,+mar ve 45,X/46,XY hastalarında) mevcuttur. Turner sendromunda nadir görülen kliteromegali iki 45,X ve bir 46,X,i(Xq) hastasında mevcuttur, hastaların gonadlarındaki leydig hücrelerine benzer epitelooid hücrelerin androjen salgılamasına bağlı olabilir (75). Marker kromozomlu hastada ve 45,X/46,XY hastasında kliteromegalinin mevcut olması ise Y kromozomunun etkisini düşündürmektedir. 45,X hastalarından birinde anal atrezinin (no.1), birinde trombositopeninin (no.3), birinde (no.18) iris subluksasyonunun ve bir marker hastasında (no.59) surrenal yetersizliğin olması Turner sendromu hastalarında sık olarak görülen anomaliler değildir.

Çalışmamızdaki Turner hastalarında en sık görülen bulgular % 95.8 oranında kısa boy ve % 96.2 oranında streak gonadlardır. Bu sonuç, erken tanı için, boyu 2 SD altında olan kızlarda kromozom analizinin yapılması gerektiğini göstermektedir. Massa, düzeltilmiş ortalama ebeveyn boyundan 2 SD altında olanlarda da kromozom analizinin yapılması gerektiğini önermektedir (36). Çoğu klinik bulgu 45,X grubunda en yüksek sıklıklarda saptanmıştır (kısa boy, dar- yüksek damak ve klinodaktili hariç). 45,X hasta grubumuzda kısa boy % 95 oranındadır. Ferguson Smith, Palmer ve Temtamy %100 oranında saptamıştır. Bir aylık hastamızın (no.1) boyu normal standartlardadır, fakat çocukluk döneminde boyu yaşlılarından geri kalabilir. Bizim vakalarımızda streak gonadlar % 100 oranında iken Ferguson Smith % 92 ve Palmer çalışmasında % 90 oranında saptamıştır. Adölesan olmayan hastamız çoğunluktadır ve bu hastaların batin ultrasonografilerinde değerlendirilen over bulgularının eksik olması nedeni ile streak gonadların görülme sıklığı yüksek çıkmış olabilir. Epikantus, tırnak anomalileri, ekstremitelerde lenfödem ve kubitus valgus sıklığı diğer çalışmalara benzemektedir. Yele ense ve pigmente nevi sıklığı Ferguson Smith 'in çalışmasına benzerdir. Brakidaktili sıklığı Palmer 'in çalışmasına benzerken diğer çalışmalara göre yüksek sıklıktadır. Düşük yerleşimli, malforme kulaklar Palmer 'in çalışmasından oldukça yüksek sıklıkta iken diğer çalışmalardan düşüktür. Kısa boyun ve düşük ense saç çizgisi diğer çalışmalara göre biraz daha yüksek sıklıktadır. Hipoplazik mandibula, dar- yüksek damak, kalkan göğüs ve ayrık meme uçları ise diğer çalışmalardan düşük sıklıktadır (19,44,59).

Çalışmamızda 45,X grubuna oranla 45,X/46,XX mozaiklerinde çoğu klinik bulgunun daha azalmış sıklıkta olduğu görülmüştür. 45,X/46,XX grubunda mikrognați, dar- yüksek damak, diş anomalileri yüksek sıklıkta iken, streak gonadlar, antimongoloid göz aksı, uzun filtrum benzer sıklıktadır. 46,XX hücre grubunun mevcudiyeti fenotipi normal kız görünümüne yaklaştırmaktadır. 45,X hücresinin 46,XX hücrelerine oranı 23.75 / 76.25 olduğunda Turner fenotipi daha hafif bulgularla karakterizedir. 60 / 40 oranının mevcut olduğu bir hasta (no.48) düzensiz olarak spontan adet görmüştür, fonksiyonel over dokusunun bulunduğu görülmektedir. X kromozom sayısının kliniğe etkisini Ferguson-Smith, Davidenkova, Schinzel, Vignetti ve Temtamy 'de çalışmalarında saptamıştır (19,12,71,59). Ferguson Smith bu hastalarda kısa boyu % 80, streak gonadları % 90 oranında saptarken bu oran bizim çalışmamızda sırası ile % 83 ve % 100' dür. Palmer ise % 100 oranında kısa boy ve % 75 oranında streak gonad saptamıştır. Kalkan göğüsle beraber

ayrık meme uçları ve tırnak anomalileri diğer çalışmalara göre daha düşük sıklıklardadır (19,44).

Çalışmamızda 45,X/47,XXX ve 45,X/46,XX/47,XXX karyotipindeki hastalarda streak gonadlar % 67 oranla 45,X/46,XX grubuna göre daha düşük sıklıktadır. Bu sonuç Ferguson Smith 'in çalışmasından farklıdır (% 100) (19). Hastalarımızda spontan göğüs gelişimi ise % 100 oranla 45,X ve 45,X/46,XX hastalarına oranla daha yüksek sıklıktadır. Turner sendromunda gonadal yapı normal yapıdan streak gonadlara kadar değişmektedir. 45,X olmayan gruplar da normal yapının, 45,X gruplarında ise streak yapının daha fazla görülmesi beklenmektedir. Park yayınında, Weiss 'in (1971) Turner hastalarının gonadlarındaki germ hücrelerinin hastadan hastaya değişik oranlarda kayıba uğradığını söylediğini belirtir. 45,X hastalarında bu durum daha hızlı ve etkili olmaktadır (45). Gonad fonksiyonunda zamanla azalmanın olmasını 48 no.lu 45,X/46,XX hastamızın düzensiz spontan adet görmüş olması göstermektedir. Spontan göğüs gelişimi mevcut hastalarda östrojen tedavisi gerekmesine rağmen endokrin fonksiyonları daha normal düzeylerde olmalıdır. Bu durumlar da fonksiyonel gonad dokusunun daha fazla oranda olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada X kromozomunda gonadal fonksiyonla ilgili olan spesifik segmentlere ait bilgi edilemede, genel olarak daha fazla X materyali mevcudiyeti ile daha normal gonadal fonksiyon şansının arttığı saptanmıştır.

45,X/47,XXX ve 45,X/46,XX/47,XXX gruplarında kısa boy ve klinik bulguların sıklığında belirgin azalmanın saptanmaması hasta sayısının azlığına ve 45,X hücre grubunun yüksek oranda olmasına bağlı olabilir (ortalama % 78.3). Ferguson Smith ise kısa boyu % 50 oranında saptamıştır. Hastalarımızda hiç saptanmayan brakidaktili ve tırnak anomalileri de bu çalışmada % 50 oranındadır (19). 45,X 'in % 97 oranında olduğu 17 no.lu 45,X/47,XXX hastası % 50 oranında olan 18 no.lu hastaya göre klinik bulgular açısından daha fazla etkilenmiştir.

46,X,i(Xq) hastalarımızın hepsinde kısa boy, bir hastada sekonder ve diğerlerinde primer amenore mevcuttur. Kısa boy ve gonadal gelişim ile ilişkili genetik lokusun X kromozomunun kısa kolunda olduğu görülmektedir. Bir hastanın (no.24) birkez spontan mensturasyon görmüş olması X kromozomunun uzun kolunun gonadal fonksiyonun gelişimi açısından önemini göstermektedir. Klinik bulgulardan en sık dar-yüksek damak, kısa

boyun, düşük ense saç çizgisi, kalkan göğüsle beraber ayırık meme uçları, brakidaktili ve pigmente nevi görülmüştür. Diğer somatik anomaliler azalmış sıklıktadır. Bir hastamızda sadece kısa boy ve streak gonadlar mevcuttur (no.26). Bu sonuç diğer çalışmalara benzerdir. Bir hastamızda (no.32) mevcut olan yele ense hafif formdadır. Palmer ve Temtamy bu hastaların hiçbirinde yele ense saptamadığından diğer hastalardan ayrıldığını söylerler. Ferguson Smith ise % 18 oranında saptamıştır. Ferguson Smith hastalarda lenfödem saptamamıştır (19, 44, 59). Bir hastamızın (no.24) parmaklarında hafif şişkinliği mevcuttur. Yapısal anomalili X kromozomunun erken embriyogenezde Turner bulgularının daha fazla gelişmesini azaltacak etki oluşturduğu düşünülmektedir (12). Bu hastalarda gizli mozaizm de olabileceğinden klinik bulgular çeşitli olabilir. Bu çalışmalarda $i(Xq)$ kromozomunun spesifik morfolojisi önemlidir (47). İzokromozomlar sentromer kaynaklı yalın bölünme ile benzer kolların birleşmesi ile oluşsa da kırılma noktaları sentromerde veya sentromere yakın olacağından oldukça çeşitlilik göstermektedir (44). $46,X,i(Xq)$ hastalarındaki fenotipik farklılıklar izokromozomlardaki morfolojik farklılıklara bağlı olabilir (47).

Mozaik $46,X,i(Xq)$ hastalarımızda kısa boy ve streak gonadlar mevcuttur. $45,X/46,X,i(Xq)/47,X,i(Xq),i(Xq)$ hastasında streak gonadların mevcudiyeti X kromozomun uzun kolunun gonadal gelişim için yeterli olmadığını, hastada mevcut kısa boy ve Turner fenotipi nedeni ile X kromozomunun kısa kolunda kısa boy, turner fenotipi ve gonadal gelişim ile ilgili determinantların bulunduğunu göstermektedir. Palmer, mozaik $46,X,i(Xq)$ hastalarında yele ense saptamazken Ferguson Smith % 9 oranında saptamıştır. Bizim bir hastamızda (no.35) da mevcuttur. En sık görülen klinik bulgular $46,X,i(Xq)$ hastalarına dar- yüksek damak, brakidaktili ve kalkan göğüsle beraber ayırık meme uçları hariç benzerdir, diğer bulgular kubit valgus hariç azalmış sıklıktadır. Tırnak anomalilerinin saptanmadığı hastalarımızdan farklı olarak Ferguson Smith % 87 oranında saptamıştır, diğer yandan kalkan göğüsle beraber ayırık meme uçlarını % 78 ve pigmente nevisi % 61 oranında saptadığından bizim çalışmamızdan oldukça yüksek sıklıktadır (19,44).

X kromozom sayısının klinik gelişimdeki etkisinin değerlendirilmesi için $45,X/47,XXX$, $45,X/46,XX/47,XXX$ ve $46,X,i(Xq)$ grupları $45,X/46,XX$ grubu ile karşılaştırıldığında kısa boy, dar- yüksek damak, kalkan göğüsle beraber ayırık meme uçları, brakidaktili, klinodaktili, kubit valgus ve pigmente nevi dışındaki klinik bulguların azalmış

sıklıkta olduğu görülmüştür. Spesifik klinik bulgulardan dar-yüksek damak, kalkan göğüsle beraber ayrık meme uçları, klinodaktili ve pigmente nevi sıklığı ise 45,X grubundakiler gibi yüksek sıklıktadır. 45,X hücre gruplarının yüksek sıklıkta olmasının (% 78.3) ve Xp 'nin eksikliğinin klinik bulguların gelişimindeki rolü görülmektedir.

İzokromozom gibi bazı kromozomlar mitotik bölünmelerde stabil değildir ve sekonder olarak monozomik hücrelere neden olmaktadır. Bu yüzden fenotip- genotip analizlerinin basit delesyon gösteren hastalara dayanılarak yapılması daha uygundur, böylelikle mozaizizm ekarte edilmiş olmaktadır (54). 46,X,del(Xp) karyotipli hastamızda kısa kolun total kaybı mevcuttur, hastada gonadal disgenezi mevcut değildir, fakat sonradan amenore gelişip gelişmediği bilinmemektedir. Kısa boya ve hafif fenotipik bulgulara (pigmente nevi, klinodaktili) sahiptir. Kısa kolun total delesyonuna sahip hastalarda gonadal disgenezinin görülmesi beklendiğinden (74) bu vaka ilginçtir. Barakat (1979) da bir hastasında kısa boy, spontan seksüel gelişim ve spontan mensturasyon saptamıştır. Hastasında sonradan gelişen oligomenore tedavi edilmiştir (2). Kalousek yayınında, Kaiser 'in (1977) 16 hastasından 5 'inde geçici mensturasyon saptadığını belirtmiştir (29).

İki 45,X/46,X,del(Xp) hastasında da kısa kolun total kaybı vardır. Kısa boyun mevcut olduğu hastalardan gonadları değerlendirilen bir hastada gonadal disgenezi mevcuttur. 45,X hücre sıklığının yüksek olduğu bu hastalarda Turner sendromu fenotipi mevcuttur ve fenotipi Xp kaybının yanı sıra 45,X hücre grupları da etkileyebilir.

X kromozmun kısa ve uzun kolunda delesyona sahip ve % 50 oranında 45,X hücre grupları ile mozaik 45,X/46,X,del(X)(: p11 → q21 :) hastasında kısa boy, gonadal disgenezi ve Turner semptomları mevcuttur. Xp11 'de over determinantlarının bulunduğu önerildiğinden (54) gonadal disgenezin Xq21 distalindeki delesyonla geliştiği düşünülebilir. Xq21 bölgesinden itibaren terminal delesyona sahip kişilerde ise over fonksiyonunun daha az etkilenmesi beklenmektedir (61). Therman, Turner fenotipinin özellikle Xcen - Xp11 kaybı ile ilişkili olduğunu önermiştir (67). Hastamızdaki fenotipi 45,X hücre grubu da etkileyebileceğinden bu bulgularla ilgili genlerin lokalizasyonuna ait bilgi elde edilememektedir.

Çalışmamızda küçük marker kromozomları bir hasta (no.63) haricinde 45,X hücre grupları ile mozaiktir. Küçük marker(X) veya marker(Y) kromozomuna sahip hastalarda mozaizm bulunduğundan ve fenotipi 45,X hücre dizisinin etkilemiş olduğu düşünüldüğünden (33) mozaik olmayan bu vaka ilginçtir. Bu hastanın boy kısalığı, dar-yüksek damağı ve brakidaktilisi Turner fenotipi ile uyumlu iken, atipik yüz görünümü (belirgin alnı, sık kaşları, uzun kirpikleri, hipertelorizmi, ince dudakları, basık burun kökü), konjenital kalça çıkığı ve nöromotor gelişme geriliği de mevcuttur, baş çevresi küçük değildir ve gonadları değerlendirilememiştir. Mozaik formda marker kromozomuna sahip diğer hastalarda kısa boy ve streak gonadlar mevcuttur. Bu durumda Turner bulgularının 45,X hücrelerin varlığı ile oluştuğu düşünülebilir. Marker kromozomunun 45,X karyotipine oranı az olan hastalar ile çok olan hastaların klinik olarak etkilenme dereceleri benzer olduğundan marker oranı ile klinik olarak etkilenme derecesi arasında ilişki kurulamamıştır. Marker oranı düşük olan (% 10) hastalardan birinin kısa ayakları, 2.ve 3. ayak parmağının belirgin zigodaktilisi mevcutken marker oranı yüksek olan (% 70) bir hastanın ayağının birinci parmağı kısadır ve sandal açıklığı mevcuttur, diğer hastanın ise her iki ayak başparmağı laterale doğru devie ve uçları yukarı doğru kalkıktır, ayak parmakları incedir. Bu hastalarda sindaktilinin sıklıkla bulunduğu rapor edilmiştir (77). Marker oranı düşük (% 10) olan bir hasta derslerinde başarılı iken, % 15, 25, 70 olan diğer hastaların matematik hesap yapma problemleri mevcuttur. Van Dyke (1991), X inaktivasyon bölgesinin delete olduğu marker ve halka X kromozomlu hastalarda X inaktivasyonun olmamasının mental retardasyona neden olduğunu önermiştir. İlerki çalışmalar bu hastaların fenotipi ile marker / halkaX 'deki Xq13 lokusunun (XIC) varlığı ile yokluğu arasındaki ilişkiye yöneliktir. Bu bölgenin delesyonu X inaktivasyonunu engellemekte ve marker / ring X 'deki genlerin farklı ekspresyonuna neden olmaktadır. Küçük marker / halkaX 'li hastalarda daha fazla mental retardasyonun olması bu mekanizma ile uyumlu olabilir (10). Normal zekaya ve genellikle büyük boyda halka X kromozomuna sahip hastalar intakt X inaktivasyon bölgesine sahiptir ve tercihan halkaX inaktif olmaktadır. Mental retarde subgrupta fenotipik farklılıkların mevcudiyeti 45,X ve marker / halka X hücre dağılımlarının ve oranlarının farklılıklarına, 46,XX hücrelerin varlığına ve yokluğuna, ve kromozom kırılma noktalarının farklılığına bağlı olabilir. İnaktivasyondan kaçan Xp11.1-Xp11.3 bölgesindeki A1S9T genin (Brown ve Willard, 1990) ve Xq 13 'deki XIST genin (Brown, 1991) ve Xq proksimalindeki RPS4X geninin (Fischetr, 1990) kaybının önemi üzerinde durulmaktadır (70). MarkerX

kromozomların saptanması ve haritalama çalışmalarının devamlılığı ile bu anormal bulguları belirleyen genler tanımlanabilecek ve lokalize edilebilecektir (77).

Hastalarımız fenotip olarak kız olduğundan marker kromozomları X veya Y kromozom orijinli olabilir. Marker oranı yüksek olan hastamızda hafif pubik kıllanma mevcuttur. Marker oranı düşük olan hastamızdan birinde de kliteromegali ve hafif pubik kıllanma mevcuttur. Bu iki hastada markerların Y kromozom orijinli olma ihtimali vardır. Y kromozom orijininin saptanması önemlidir, böylelikle gonadoblastoma riski nedeni ile profilaktik gonadektomi önerilecektir.

Marker kromozomlarının Y kromozom orijinli olduğu saptanan iki hastamız kısa boyludur, bu durum büyüme genlerinin marker Y kromozomunda bulunmamasına ve 45,X hücre dizisinin varlığına bağlı olabilir. Dış genitelyaları dışı görünümündedir, Yp 'deki SRY geninin delesyona uğramasına bağlı olabileceği gibi, 45,X hücre dizisinin varlığının maskülinizasyonun ekspresyonunu engellediği düşünülmektedir (33). Bu hastaların gonadal dokularında sitogenetik çalışmalar yapılarak Y hücre dizisinin gonad gelişimindeki önemi araştırılabilir. Bizim hastalarımızın periferik kan lenfositlerindeki ortalama der(Y) oranı % 42.5 'dir ve kız fenotipleri mevcuttur. Y kromozom derivesine sahip hastalarımızdan birinde (no.57) nöromotor gelişme geriliği ve mental retardasyon mevcuttur.

Mozaik formda küçük ring kromozomuna sahip iki hastamızda ring kromozomlarının orijinleri saptanamamıştır. Hastalarda kısa boy ve streak gonadlar mevcutken 45,X/46,XX/46,X,r(X) hastasında başka klinik bulgu bulunmamaktadır. Diğer 45,X/46,X,+mar/46,X,r(X) hastasının ise düşük yerleşimli malforme kulakları ve transvers çizgisi mevcuttur. Bu hastalarda 45,X % 80 olarak yüksek oranda olmasına rağmen fenotip hafif bulgularla karakterizedir, fakat bu hastaların çoğunda görülen normal pubertal gelişim hastalarımızda mevcut değildir. Van Dyke 'ın bu hastalarda tanımladığı karakteristik yüz bulguları ve mental retardasyon, konvülzyon, küçük baş çevresi, pigmenter displazi hastalarda mevcut değildir, transvers çizgi mevcuttur (70), diğer yandan Collins 'in hastalarından birinde mevcut olan ekstremité anomalisi (10) bizim bir hastamızda ayak 4. parmağın 5.inin üzerinden çıkması şeklinde mevcuttu. Hastalarda mental retardasyonun olmadığı hafif fenotipin olması halka kromozomunun X inaktivasyon bölgesini içererek inaktif olduğunu önermektedir. Migeon 1993 'de , ağır fenotipa sahip (mental retardasyonlu

ve konjenital anomalili) 8 halkaX hastasında XIST lokusunun olmadığını veya olsa bile transkripsiyonunun olmadığını ve ring X 'in inaktive olamamasının ciddi fenotipe neden olduğunu ileri sürer (39). Hain de, X inaktivasyon bölgesinin mevcut olduğu normal inaktivasyon gösteren küçük halka X hastasında normal zeka düzeyi saptamıştır (23). Hastalarımızda maskülinizasyona ait bulgu olmasa da halka kromozomu Y kaynaklı olabileceğinden hastalarda gonadoblastoma riski vardır.

45,X/46,XY ve 45,X/47,XYY karyotipli hastalarımız kısa boylu ve streak gonadlı kız fenotipindedirler. 45,X/46,XY hastasının kliniği Turner sendromu ile uyumludur ve 45,X hücre mevcudiyeti ile Turner sendromu bulgularının geliştiği düşünülmektedir. Hastanın gonad karyotipi incelenmemiştir. 45,X/47,XYY karyotipli hastanın kısa boy ve streak gonadları dışında Turner kliniği ile uyumlu fenotipi mevcut değildir. Her iki hastanın periferik kan lenfositlerindeki karyotip oranları benzer olsa dahi 45,X/47,XYY karyotipli hastada daha hafif klinik bulguların görülmesi gonad karyotiplerindeki farklılıklara bağlı olabilir. Bu vakalara dayanarak yapılan çalışmalar maskülinizasyonun derecesi ile Y kromozomu içeren hücre dizisinin miktarı arasında kesin bir ilişkinin olmadığını göstermiştir. Genede, çoğu çalışmalar lenfositlere dayanarak yapıldığından gonadlardaki Y hücre dizisinin miktarı bilinmemektedir. Lin yayınında, Reindollar 'ın 1987 'deki çalışmasında 45,X/46,XY karyotipine sahip bir monozigotik ikiz yayınladığını söylemiştir. Normal erkek ikizin testisinde 46,XY hücreleri saptanırken, ambigus dış genitelyalı diğer ikiz eşinin immatür testisinde % 62 oranında XY hücreleri ve streak gonadında % 56 oranında XY hücreleri saptanmıştır. Bu çalışma gonad hücrelerinde XY hücre dizisinin varlığının erkek fenotipinin gelişmesinde önemli olduğunu göstermiştir (33). Bizim çalışmamızda 45,X/47,XYY karyotipli hastamızın sağ streak gonadında 45,X % 94, sol streak gonadında ise % 24.4 oranındadır. %75.5 47,XYY oranı erkek veya ambigus dış genitelya gelişmesine neden olmamıştır. Streak gonadların gelişiminde 45,X hücre grubunun etkisi görülmüştür.

Turner sendromu postnatal yaşamla uyumlu olabilen tek insan monozomisidir. Bu durum insanlarda X-bağılantılı genlerin ekspresyonuna bağlı olabilir (78). X inaktivasyon paterni uzun zamandır incelenmiştir (Lyon, 1974; Therman ve Patau, 1974; Gartler ve

Andina, 1976). Dişilerde, iki normal veya bir normal ve bir anormal X kromozomu bulunduğu takdirde, blastosit evresinde, rastgele olarak bir tanesi inaktif olur ve orijinal hücreden oluşan diğer yavru hücrelerde aynı X inaktif kalır. İnaktivasyondan sonra daha hızlı bölünebilir ve / veya yaşamla bağdaşabilir hücre dizisinin devamlılığını sağlayan seleksiyon gerçekleşir. Genellikle devamlılığı süren hücre dizisi genetik olarak dengeli olmalıdır. Sonuçta, anormal X kromozomuna sahip kişilerde tercihan bu X kromozomu inaktive olmaktadır. Dengeli X ; otozom resiprokal translokasyon taşıyıcılarında genellikle normal X inaktif olmaktadır, böylelikle otozomal segmentin inaktifleşerek monozomisi gelişmemektedir. Diğer yandan, dengesiz X ; otozom translokasyonuna sahip hastalarda ise bu kromozom inaktif olmaktadır, fakat genede inaktivasyon paterni kişiler ve hücreler arasında farklılık gösterebilmektedir. Birden fazla X kromozomuna sahip hastalarda ise sadece bir X kromozomu aktif kalmaktadır. Bu inaktivasyon paternlerinin ortak yönü her diploid hücrede sadece bir X kromozomunun aktif olarak kalmasıdır. Bu durum, X monozomisine veya yapısal anomalili X kromozomuna sahip hastalarda tek bir X kromozomu aktifken neden fenotipik anomalilerin geliştiğini düşündürmektedir (65).

X inaktivasyonun veya dosaj etkilerin fenotipin ekspresyonuna nasıl neden olduğu, inaktivasyondan sonra hangi genlerin veya faktörlerin aktif kaldığı, bazı bulguların gelişimine ne zaman karar verildiği, yaşayabilirliği sağlayan nedir henüz tam aydınlanamamıştır. Araştırmacılar tarafından öne sürülen hipotez, gelişimin kritik dönemlerinde lenfödem mevcudiyetinin normal gelişimi engellediği ve büyüme açısından dengesizliğe yol açarak veya belli dokuların regresyonuna neden olarak konjenital anomalilerin çoğuna neden olduğudur. Lenfödemin, embriyonik lenf kanallarının açılmamasına bağlı olduğu düşünülmektedir (24). X kromozom içeriğinin fenotiple ilişkisi bazı hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır. X kromozom anomalisi birkaç yoldan etkisini gösterebilir. Bu yüzden hipotezler birbirini ekarte edemez, hipotezlerden hiçbiri tek başına yeterli değildir (65) .

Önerilen hipotezler;

- 1.) X heterokromatin miktarının fenotipe etkisi olabilir.
- 2.) Anormal X kromozom içeriği ile hücre siklus sürelerinin varsayılan değişimi fenotipik etkilere neden olabilir.

- 3.) Tüm hücrelerde aynı X kromozomunun aktif olduğu vakalarda resesif gen/genler hemizigotik durumda eksprese olabilir.
- 4.) Anormal X kromozom içeriğinin oluşturduğu hasar X inaktivasyonundan önce, erken embriyonel dönemin blastosit evresinde olabilir.
- 5.) Anormal X kromozomunun over gelişimine etkisi, oositte inaktif olan anormal X kromozomunun tekrar aktifleşmesinden sonra oluşabilir.
- 6.) İnaktif X kromozomunda her zaman aktif olan bölgelerin sayısındaki değişiklik fenotipi etkileyebilir. Bu bölgeler Xp distal ucu, X inaktivasyon bölgesi ve b bölgesidir (65).
- 7.) Her iki X kromozomunda kritik bölgenin mevcudiyeti normal kız seksual gelişimi için gereklidir (64).
- 8.) Anormal X kromozomu, normal ve anormal X 'in aktif olduğu hücreler arasındaki seleksiyon periyodunda etkisini gösterir (65).
- 9.) Orijinal X inaktivasyonu zannedildiği kadar rastgele değildir (58) .

İlk 4 hipotez için kanıt bulunamamıştır. Önerilen hipotezler aşağıdaki görüşlerle açıklanmıştır :

- 1.) X heterokromatin miktarının fenotipe etkisinin olabileceği tüm X kromozomunun inaktif olduğu düşünüldüğü zaman önerilmiştir. Şu an, en azından Xp ucunun her zaman aktif kaldığı bilindiğinden bu hipotez geçersizdir. Heterokromatin miktarının organizma gelişimine etkisinin olmasına ait kanıt yeterli değildir (66) .
- 2.) Hücre siklus sürelerinde görülen değişiklikler oldukça tartışmalıdır. 45,X kromozom içeriğinin hücre siklusunu uzattığı veya tersine kısalttığı kesinlik kazanmamıştır (66) .
- 3.) Tüm hücrelerde aynı X aktif olduğunda, aktif X 'de bulunan resesif genler fonksiyonel olarak hemizigotik olduğundan eksprese olma şansına sahip olurlar. Çoğu vakada gonadal disgenezi ortak bir bulgu olduğundan X kromozomundaki resesif gene bağlı olabileceği düşünülmüştür. Therman ise, farklı kromozom yapısına sahip hastalarda aynı X kromozomu aktif kalsa bile fenotipik bulguların oldukça farklı olduğunu saptamıştır (66) .
- 4.) Dengesiz X ; otozom translokasyonlu hastalara ait çalışmalarla otozomal genlerin, inaktivasyondan önce, fenotipe belirgin etkisinin olmadığı saptanmıştır. Bu durum X

kromozomundaki genler içinde geçerli olabilir. Turner sendromu 'nun bir çok karakteristik bulgusunun blastosit evresinden önce belirlenmesi imkansız denebilir (65). Örneğin, Turner sendromunda en erken görülen anatomik anomalilik olan defektif lenfatik gelişim inaktivasyondan sonraki birkaç haftada görülmektedir (78). Sonuç olarak, anormal X kromozom içeriği inaktivasyondan evvel etki gösterebilir, fakat Turner semptomlarının etyolojisinde major faktör olduğu düşünülmemektedir (65) .

5.) Oositlerdeki reaktivasyon mayozdan evvel olmaktadır ve anormal X kromozom içeriği bu dönemde oosit gelişimine etkili olabilir. Turner embriyoları oogonyum içeren normal görünümlü overlere sahiptir. Anormal X kromozom içerikli oositlerin mayoza uğrayamaması veya mayoz evresini tam bitirememesi zamanla oositlerin kaybına ve fibröz gonadların gelişimine neden olabilir. Bu dönem, iki aktif X kromozomu mevcut değilse gonadal disgenезin gelişmesi açısından önemli bir dönemdir. Diğer Turner semptomları ise bu mekanizma ile açıklanamamaktadır (65) .

6.) İnaktif X kromozomunda aktif kalan bölgelerin varlığı araştırılmıştır (Lyon, 1974; Therman ve Patau, 1974). Bu aktif kalan bölgelerin sayısındaki değişikliklerin fenotipe etkileri olabilir. Therman (1976) , Xp sentromer bölgesine yakın koyu boyanan Q bandındaki ' b bölgesi ' nin aktif olduğunu saptamıştır. b bölgesinin boyutu, aktif X kromozomundaki diğer bölgelerden farklı olarak, hücredeki X kromozom sayısına göre farklılık göstermektedir ve sayı arttıkça boyu kısalmaktadır. Bu durum b bölgesinin her zaman aktif olduğunu, aktivitenin b bölgesinin sayısına bağlı olarak farklılık gösterdiğini düşündürmektedir (65). Tipik Turner bulguları Xp kaybı ile, özellikle b bölgesinin (Xcen - p11) kaybı ile ortaya çıkabilir (67). b bölgesinin doğum kilosu ile ilişkili olduğu görülmüştür (65). Xp distal ucunun da aktif kaldığı gösterilmiştir, fakat bu bölgenin kesin uzunluğu bilinmemektedir. Xp distal ucunda aktif kalan bölgelerin olabileceği steroid sülfataz genin, X bağlantılı Xg^a genin ve H-Y antijen geninin inaktive olmadığının saptanması ile öne sürülmüştür (66). X kromozom anomalili hastaların genotip - fenotip analizleri Xp 'nin oldukça distal bölgesinde büyüme gen veya genlerinin varlığı ile uyumludur (42). Xq 'da sentromere yakın bölgenin de aktif kaldığı saptanmıştır. X inaktivasyon merkezi bu bölgede bulunmaktadır (Xq13) (Therman, 1974).

7.) Gonadal disgenезin nedeni olarak pozisyon etkisinin önemi hipotez edilmiştir (65) yani, pozisyonadaki değişikliğe bağlı olarak komşu DNA sekanslarının değişiminin etkisi ile gen ekspresyonu değişmektedir. Dengeli X;otozom translokasyonlarında görülen over disgenезini sıklıkla açıklayan bu etkidir (31). Sarto ve arkadaşları (1973) , 6 X;otozom translokasyonu vakasını inceleyerek normal kız seksüel gelişimi için Xq üzerindeki belli bir bölgenin her iki X kromozomunda mevcut olması gerektiğini ve bu kritik bölgenin Xq 'nun çoğunu içerebileceğini söylemiştir (Xq13-27). Summitt ve arkadaşları (1978), bu görüşü desteklerler. Kritik bölgeye ait başka çalışmalar da vardır. Benzer pozisyon etkisi diğer yapısal anomalili X kromozomlarında da görülmüştür. Del(Xq) ' lu hastalarda da gonadal disgenезi pozisyon etkisi ile oluşabilir, çünkü kırılma noktası kritik bölgededir, fakat uzun kolun delesyonları diğer mekanizmalarla da fenotipe etkisini gösterebileceğinden, ispatı zordur (65) .

8.) Hem iki normal X kromozomuna sahip hastalarda hem de bir normal ve bir anormal X kromozomuna sahip hastalarda inaktivasyon rastgeledir ve daha sonra seleksiyon ile hangi inaktivasyon paterninin devam edeceği saptanır (Sarto, 1973). Bu gözlem, çoğu hücrelerde anormal X kromozomu inaktif olurken bazı hücrelerde tersi durumun görülmesi ile önerilmiştir. Therman (1983), seleksiyon döneminde normal X 'in inaktif olması ile anormal X kromozom içeriğinin fenotipik etkisinin olabileceği hipotezini ileri sürmüştür (66). Hücre seleksiyonu embriyonel dönemde mitotik bölünmelerin olduğu zamanda etkindir, böylelikle fenotip karakterlerinin belirlenmesi açısından önemlidir (65). Anormal X kromozomunun aktif kaldığı bu hücreler herhangi bir delesyona uğrayan segment için nullizomik olacaktır. Bu nedenle i(Xq) kromozomlu hastada 45,X hastasına oranla daha ağır bulgular görülebilir (66) .

9.) Yapısal anomalili X kromozomuna veya iki X kromozomundan fazlasına sahip hastalarda orijinal X inaktivasyonunun her zaman için düzenli ve rastgele olmadığı görülmüştür. Bu durum, diploid otozom içeriğine oranla fazla veya az miktarda aktif X kromozom içeren hücre dizilerine neden olacaktır. X kromozomunun küçük bir kısmının nullizomisinin fenotipi etkilemesi beklenmektedir (65). Birkaç X kromozomu taşıyan hastalarda bir X kromozomu hariç diğerleri inaktiftir, fakat inaktif X kromozomlarının asenkronik davranışı fenotipik anomalilere neden olabilir (58).

Xp ve Xq delesyonlarının etkilerine bakıldığında, Turner semptomları farklı delesyonlara göre rastgele ve benzer dağılım gösterdiğinden X kromozomu üzerinde belli bölgelere haritalanamamıştır (67). Bu durumda gonadal disgenezi, kısa boy ve Turner sendromuna ait klinik bulgular ayrı ayrı antiteler olabilir, bantlama teknikleri ile daha fazla vakanın incelenmesi gerekir veya kırılma noktasının saptanması delesyonlu X kromozomunun etkisini gösteren önemli bir faktör olmayabilir (60). Bir diğer açıklama ise, X kromozomu benzer tekrarlar içerebilir, böylelikle herhangi biri delesyona uğradığında benzer bozukluklara neden olacaktır. İnaktif bölgelerin delesyona uğraması fenotipik etki oluşturmadığından, bu tekrarların en azından bir kısmının inaktif X 'de aktif kaldığı düşünülmektedir, fakat bunu destekleyen bulgu saptanmamıştır ve X bağlantılı genlerden hiçbirinin bir kopyadan fazla saptanmamış olması bu görüşü desteklememektedir (67). X inaktivasyonu, inaktivasyon merkezinden her iki yöne yayılmaktadır. Dengeli X;otozom translokasyon kromozomlarında inaktivasyon otozomal segmenti de içermektedir. Buna dayalı olarak, delesyona sahip X kromozomlarında, özellikle Xq delesyonlarında, inaktivasyon b bölgesine yayılabilir ve b bölgesi inaktif olarak inaktivasyon Xp terminaline kadar yayılabilir. Bu da Xq delesyonlu hastalarda sık görülen kısa boyu açıklayabilir (67). 45X, 46,X,del(Xp) ve 46,X,i(Xq) karyotipli hastalarda ortalama boy benzer olduğundan Xq 'da inaktivasyondan kaçan büyüme genlerinin bulunmadığını göstermektedir (42).

Benzer X delesyonlarına bağlı gelişen anomalilerin farklılık göstermesinin bir diğer nedeni gizli mozaizizm olabilir (67). Çoğu karyotip çalışmaları periferik kan lenfositleri ve deri fibroblastlarında yapılmaktadır. Mozaizizmin ekarte edilebilmesi için gonad karyotipi incelenmelidir. Aslında mozaizizmin tam olarak ekarte edilebilmesi için germ hücre karyotipi saptanmalıdır, bu da oldukça zordur. Bir X kromozomunda yapısal anomaliğe sahip hastalarda bazen normal over dokusu fonksiyonunun görülmesi Ohno ve Jainchill tarafından (1963) ' ters ' nondisjunktion fikri ile açıklanmıştır. Germ hücre proliferasyonunun mitotik fazında oluşan bu durum ile 46,XX yavru hücreler oluşmakta ve bu durum da kısmi olarak normal over gelişimine neden olmaktadır (2).

b bölgesindeki inaktivasyon kısmi olabilir. Bir olasılık da bu bölgedeki inaktivasyon farklı derecelerde olabilir. Örneğin, STS geni (steroid sülfataz) normal inaktif X kromozomunda aktif kalır, fakat normal aktif kromozomu üzerindeki alelinden daha az aktivite gösterir (67). Saptanan çok küçük fragmanların kısmi X veya Y kromozomuna ait

delesyon olduğu ayırt edilememektedir (72). Delesyon ve translokasyondaki kırılma noktaları doğru tanımlanmamış olabilir (67). Terminal Xq delesyonu olarak yayınlanan vakaların birçoğu aslında Xq terminalinde küçük bir kısmın bulunduğu interstisiyel delesyon şeklinde olabilir. Bu durum, kritik bölgenin terminal bandın oldukça distalinde bulunduğu düşünülürse, Xq25 veya Xq26 delesyonlu hastalardaki fertilitiyi açıklar, infertilitiyeye sahip diğerk hastalarda ise gerçek terminal delesyon bulunabilir (40). Delesyonun sınırları sitogenetik analizlerle beraber DNA hibridizasyon problemleri kullanılarak kesin saptanabilir. Böylelikle genotip - fenotip ilişkisindeki tutarsızlıkların çözümlenmesi sağlanacaktır (31).

Çalışmamızda Turner sendromlu hastaların fenotiplerinin oldukça çeşitli olduğu, 45,X grubunda en ağır klinik bulguların bulunduğu ve kliniğin X kromozomunun sayısı ve yapısı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Klinik bulguların gelişiminde önerilen hipotezlerin desteklenmesi için b bölgesindeki (Xcen-p11) genlerin etkileri incelenmelidir. Benzer çalışmalar X inaktivasyon bölgesi için de yapılmalıdır. Farklı yapısal anomalili kromozomlarda Xp distal ucunda aktif kalan genlerin davranışları incelenmelidir. b bölgesinde inaktivasyonu engelleyen GpC adacıklarının metilasyonuna ait bilgiler de önemli olabilir. Gen aktivitesinin kromozom bandlarının replikasyon sırası ile kesin ilişkisi bilinmemesine rağmen anormal X kromozomlarındaki replikasyon paterni incelenmeye devam edilmelidir (67). Kritik bölgedeki kırılma, bölgedeki band replikasyon sırasını değiştirmektedir ve diğerk bölgelerdeki kırılma da aynı şekilde etki göstererek bulguların gelişmesine neden olabilir (68). Y kromozomu ve X-Y homolog genlerine yönelik çalışmalar devam etmelidir (78). Belirli X kromozom bölgeleri için spesifik tekrarlayan DNA sekansları izole edildiğinde, sitogenetik analizlerle beraber moleküler hibridizasyon deneyleri yapıldığında, anormal X kromozomun genetik içeriği saptandığında Turner fenotipi ve over fonksiyonu determinantlarının karakterleri hakkında da ipuçları alınabilmiş olacaktır (54).

Ö Z E T

Çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genetik Anabilim Dalı 'nın işbirliği yaptığı İ.Ü. GETAM (Genetik ve Teratoloji Araştırma Merkezi) ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genetik Bilim Dalı polikliniklerine başvuran ve Turner sendromu tanısı alan 71 hastanın genotip - fenotip ilişkisi incelenmiştir. Ayrıca hastaların doğum kiloları, anne ve baba yaşları, bölümümüze ilk başvuru yaşları, erişkin boy ve kiloları karyotip sonuçları ile beraber değerlendirilmiştir.

Hastalar Turner sendromunda görüldüğü bilinen 22 klinik bulgu ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların karyotipleri 45,X (n = 19); 45,X/46,XX, (n = 12); 45,X/47,XXX (n = 2); 45,X/46,XX/47,XXX (n = 1); 46,X,i(Xq) (n = 14); 45,X/46,X,i(Xq) (n = 5); 45,X/46,XX/46,X,i(Xq) (n=1); 45,X/46,X,i(Xq)/47,X,i(Xq),i(Xq) (n = 1); 46,X,+ mar (n = 1); 45,X/46,X,+ mar (n = 5); 45,X/46,X,+der(Y) (n = 2); 46,X,del(Xp) (n = 1); 45,X/46,X,del(Xp) (n = 2); 45,X/46,X,del(X)(:p11→ q21:) (n = 1); 45,X/46,XX/46,X,r(X) (n = 1); 45,X/ 46,X,+ mar/ 46,X,r(X) (n = 1); 45,X/46,XY (n = 1); 45,X/47,XYX (n=1) 'dir (n= hasta sayısı).

Hastalarımızın ortalama doğum kiloları normalden düşük ve boyları kısa bulunmuştur. Gruplara göre anne ve babaların yaşları açısından bir özellik mevcut değildir. İlk yaş içinde tanı alan iki hasta 45,X ve 45,X/46,XX karyotipindedir, tanı konjenital lenfödem nedeni ile konmuştur. Hastalarımızın ortalama ilk başvuru yaşları 15.82 ± 6.1 'dir ve gruplar arasında fark mevcut değildir. 20 yaş üzerinde tanı alan hastalarımızın % 66.6' sı 45,X grubu dışındakilerdir. Bu durum bu hastaların hafif klinik bulgulara sahip olduğunu ve tanının bu yaşa kadar atlandığını göstermektedir. Ortalama olarak erişkin hastaların, kronolojik 19 yaşa göre, boyları 140.55 ± 8.48 cm. (< 3 P), kiloları 48.87 ± 14.24 kg. (10 P) ve baş çevreleri ise 53.3 ± 1.81 cm.dir (25 P). Gruplar arasında erişkin boyu açısından fark bulunmamıştır.

Hastalarda en sık kısa boy ve streak gonadlar nedeni ile seksüel infantilizm mevcuttur. Diğer spesifik klinik bulgular karyotiplerine göre farklı sıklıklarda görülmektedir. Hastaların üçünde kısa boy mevcut değildir. İki 45,X/46,XX ve biri 45,X karyotipindedir. Bu iki 45,X/46,XX karyotipli hastada 45,X hücre grubunun 46,XX hücre grubuna ortalama oranı 27 / 73 'dür ve ortalama erişkin boyları 160 cm.dir. Hastaların %63 'ünde kilo ve %11 'inde baş çevresi 3 P altındadır. Hastalarımızın genotip - fenotip ilişkisine bakıldığında klinik bulguların derecesinin karyotip sonuçları ile ilişkili olduğu görülmüştür. Klinik bulgular 45,X grubunda en yüksek sıklıklarda görülmektedir. 45,X grubuna oranla diğer gruplarda kısa boy, dar- yüksek damak ve klinodaktili dışındaki klinik bulguların görülme sıklığı oldukça azalmıştır. 45,X/46,XX grubu 45,X grubu ile karşılaştırıldığında streak gonadlar, antimongoloid göz aksı, uzun filtrum benzer sıklıkta, mikrognati, dar- yüksek damak, diş anomalileri yüksek sıklıkta iken diğer klinik bulgular azalmış sıklıktadır. 45,X hücresinin 46,XX hücrelerine oranı 23.75 / 76.25 olduğunda fenotip daha hafif bulgularla karakterizedir. Kısa boylu 45,X/47,XXX ve 45,X/46,XX/47,XXX hastalarında 45,X hücre oranı yüksektir (ortalama % 78.3), bu nedenle klinik bulgularda belirgin azalmanın olmadığı düşünülmektedir. 45,X/47,XXX karyotipli bir hastamız düzeli adet görmektedir, bir 45,X/46,XX hastası ile bir 46,X,i(Xq) hastasında sekonder amenore gelişmiştir. Bu hastalarda fonksiyonel gonad dokusu bulunduğundan daha fazla X kromozomu mevcudiyeti ile daha normal gonadal fonksiyonun olduğu düşünülmektedir. 46,X,i(Xq) karyotipindeki hastalarımızın hepsinde kısa boy ve amenore mevcuttur. En sık dar- yüksek damak, kısa boyun, düşük ense saç çizgisi, kalkan göğüsle beraber ayrıık meme uçları, brakidaktili ve pigmente nevus görülmüştür, diğer bulgular azalmış sıklıktadır. Bu hastalarda gizli mozaizizm bulunabilir ve izokromozomlardaki morfolojik farklılıklara bağlı olarak fenotip değişiklik gösterebilir. Mozaik 46,X,i(Xq) hastalarımızda klinik bulgular 46,X,i(Xq) hastalarına dar- yüksek damak, brakidaktili ve kalkan göğüsle beraber ayrıık meme uçları hariç benzerdir, diğer bulgular kubitüs valgus hariç azalmış sıklıktadır. 45,X/46,X,i(Xq)/47,X,i(Xq),i(Xq) hastasında kısa boy, streak gonadlar ve Turner fenotipi mevcuttur.

X kromozomunun kısa kolunun tam delesyonuna sahip 46,X,del(Xp) hastasında kısa boy, hafif Turner fenotipi mevcuttur ve spontan adet görmüştür. Mozaik formdaki kısa kolun total kaybına sahip iki 45,X/46,X,del(Xp) hastası kısa boylu, Turner fenotipli ve

gonadları değerlendirilen bir hasta streak gonadlıdır. 45,X/46,X,del(X)(:p11 → q21:) hastasında kısa boy, Turner semptomu ve streak gonadlar mevcuttur.

45,X hücre grupları ile mozaik küçük marker kromozomlarına sahip hastalarımızda ise kısa boy, streak gonadlar, Turner fenotipi ve Turner sendromuna karakteristik olmayan dismorfik bulgular (ayakta kısa 1. parmak, ayağın 2.-3. parmakların belirgin zigodaktilisi, sandal açıklığı, laterale doğru devie ve uçları yukarı doğru kalkık ayak başparmakları, ince ayak parmakları, pektus karinatus, skafosfali, büyük ağız gibi) mevcuttur. Turner fenotipi ile marker boyutu ve sıklığı arasında ilişki kurulamamıştır. 46,X,+mar hastasında kısa boy, atipik yüz görünümü (belirgin alın, sık kaşlar, uzun kirpikler, hipertelorizm, ince dudaklar, basık burun kökü), dar- yüksek damak, brakidaktili, konjenital kalça çıkığı, nöromotor gelişme geriliği mevcuttur ve gonadları değerlendirilememiştir. Bu hastalarda marker kromozomların Y kromozom orijinli olma ihtimali nedeni ile gonadoblastoma riski vardır. İki 45,X/46,X,+der(Y) kromozomuna sahip kız hastamızda der(Y) oranı ortalama % 42.5 iken kısa boy, streak gonadlar ve Turner fenotipi mevcuttur. Birinde nöromotor gelişme geriliği ve mental retardasyon mevcuttur.

Mozaik formda küçük halka kromozomlarına sahip hastalarımız kısa boylu, streak gonadlı ve hafif Turner sendromu bulgularına sahiptir. Mental retardasyonun olmadığı hafif fenotipin olması halka kromozomlarının X inaktivasyon bölgesini içererek inaktif olduğunu önermektedir. Bu hastalarda da halka kromozomu Y kromozom kaynaklı olabileceğinden gonadoblastoma riski vardır.

45,X/46,XY ve 45,X/47,XYY hastalarımız kız görünümlü, kısa boylu ve streak gonadlara sahiptir. 45,X/46,XY hastasında Turner sendromuna karakteristik diğer klinik bulgular mevcuttur. 45,X/47,XYY hastasının sağ streak gonadındaki % 6 ve sol streak gonadındaki % 75.5 oranındaki 47,XYY hücre dizisi erkek fenotip veya ambigus dış genitalya gelişmesine neden olmamıştır, 45,X hücre dizisinin etkinliği görülmüştür.

Hastaların anamnezlerinde, konjenital lenfödem % 18 oranında, % 31 'inde nöromotor gelişme geriliği, % 32 'sinde geç konuşmaya başlama, % 50 'sinde matematik hesap yapma sorunları vardır ve en sık geçirilen hastalık otitis mediadır. 1 no.lu 45,X hastası ileal atrezi nedeni ile opere olmuştur, 3 no.lu hastada ise trombositopeni ve 18 no.lu hastada

iris subluksasyonu mevcuttur. 59 no.lu mozaik marker hastası ise surrenal yetersizlik nedeni ile tedavi edilmiştir. Hastalarımızda iskelet anomalileri ve cilt bulguları (kuru cilt, ekzema gibi) sıktır. Üç 45,X/46,XX, iki 45,X ve bir 46,X,i(Xq) hastasında hipotelorizm mevcutken 46,X,i(Xq) , 46,X,+mar ve 45,X/46,XY hastalarında hipertelorizm mevcuttur.

Çalışmamızda Turner sendromlu hastaların fenotiplerinin değişkenlik gösterdiği, 45,X grubunda en ağır klinik bulguların bulunduğu ve kliniğin X kromozomunun sayısı ve yapısı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Klinik bulguların gelişiminde önerilen hipotezlerin desteklenmesi için inaktif X kromozomunda aktif kalan bölgeler, Y kromozomu ve X-Y homolog genlerin öncelikli olarak çalışılması gerekmektedir. Hastalarda gizli mozaizmin ekarte edilebilmesi için gonad karyotipleri incelenmelidir. Delesyon sınırları sitogenetik analizlerle beraber DNA hibridizasyon problemleri kullanılarak kesin saptanabilir. Anormal X kromozomlarındaki replikasyon paternleri incelenerek gen aktiviteleri değerlendirilebilir. Sitogenetik analizlerle beraber moleküler hibridizasyon deneyleri yapıldığında, anormal X kromozomunun genetik içeriği saptanarak Turner fenotipi ve over fonksiyonu determinantlarının karakterleri hakkında da ipuçları alınabilecektir.

S U M M A R Y

In our study, karyotype - phenotype correlation in 71 Turner syndrome patients diagnosed in Cerrahpaşa Medical Faculty 's Genetic Department associated with İ.Ü. GETAM (Genetics and Teratology Research Center) and Pediatric Genetics Department were analysed. Their birth weights, parental ages, age at diagnosis, adult heights and weights were also evaluated.

Each patient was investigated according to the 22 clinical somatic changes known to occur in Turner syndrome. Karyotype studies showed the following results : 45,X (n = 19); 45,X/46,XX, (n = 12); 45,X/47,XXX (n = 2); 45,X/46,XX/47,XXX (n = 1); 46,X,i(Xq) (n = 14); 45,X/46,X,i(Xq) (n = 5); 45,X/46,XX/46,X,i(Xq) (n = 1); 45,X/46,X,i(Xq)/47,X,i(Xq),i(Xq) (n = 1); 46,X,+ mar (n = 1); 45,X/46,X,+ mar (n = 5); 45,X/46,X,+der(Y) (n = 2); 46,X,del(Xp) (n = 1); 45,X/46,X,del(Xp) (n = 2); 45,X/46,X,del(X)(:p11 → q21:) (n = 1); 45,X/46,XX/46,X,r(X) (n = 1); 45,X/46,X,+ mar/ 46,X,r(X) (n = 1); 45,X/46,XY (n = 1); 45,X/47,XYY (n = 1) 'dir. (n= number of patients)

Our patients' average birth weight was lower and average birth length shorter than normal. The risk of bearing a live born child with Turner syndrome was not found to be correlated with parental age. Two patients diagnosed in their first year of life because of congenital lymphedema, had 45,X and 45,X/46,XX karyotypes respectively. Median age at diagnosis was 15.82 ± 6.1 and no difference was noted between the groups. %66.6 of patients diagnosed older than 20 years of age were of the non - 45,X group, so these patients should have fewer clinical stigmas. Our untreated Turner syndrome adults' average height, at chronological age 19 years, was 140.55 ± 8.48 cm. (<3P), average weight was 48.87 ± 14.24 kg. (10 P) and average head circumference was 53.3 ± 1.81 cm. (25P). No differences were found in adult heights according to the karyotype groups.

Our patients mostly had short stature and sexual infantilism because of their streak gonads. The other specific clinical features were in different frequencies according to their karyotypes. Three of our patients did not have short stature. Two had 45,X/46,XX and one had 45,X karyotype. In these patients with 45,X/46,XX chromosome complement, mean ratio between the affected cell population (45,X) and normal (46,XX) cell population was 27 / 73 and the average adult height was 160 cm.. 63 % of our patients weights and 11% of our patients head circumferences were below 3P. Karyotype- phenotype correlation in these patients showed the effect of karyotype variation on phenotype. The most severe clinical manifestations were noted in patients with 45,X karyotype. The other groups had lower frequencies of clinical manifestations except for short stature, high arched palate and clinodactyly. When the clinical manifestations of 45,X/46,XX mosaics were compared with the 45,X group we found streak gonads, down slanting palpebral fissures, long filtrum to be similar in frequencies and micrognathia, high arched palate, tooth anomalies to be higher in frequencies, whereas the other clinical manifestations were lower in frequencies. When the mean ratio between 45,X cell population and the normal population (46,XX) was 23.75 / 76.25 fewest clinical manifestations were found. In our short statured patients with 45,X/47,XXX and 45,X/46,XX/47,XXX karyotypes 45,X cell populations were high (78.3 %), therefore it is thought that clinical manifestations were not mild. One patient with 45,X/47,XXX karyotype has spontaneous menses, one patient with 45,X/46,XX and one with 46,X,i(Xq) karyotype had secondary amenorrhea. As these patients had functional gonadal tissues, it seems that the more X material present, the greater the chance of normal gonadal function. Our patients with 46,X,i(Xq) karyotype had short stature and amenorrhea. High arched palate, short neck, low posterior hair line, broad chest with widely spaced nipples, brachydactyly and pigmented nevi were frequently seen and the other clinical manifestations were less frequent. Phenotype maybe different in these patients because of hidden mosaicism and morphological heterogeneity of isochromosome Xq. Mosaic 46,X,i(Xq) patients had similar clinical manifestations as 46,X,i(Xq) patients except for high arched palate, brachydactyly and broad chest with widely spaced nipples, the other clinical manifestations were in low frequencies except for cubitus valgus. 45,X/46,X,i(Xq)/47,X,i(Xq), i(Xq) mosaic patient had short stature, streak gonads and Turner phenotype.

Patient with total deletion of the X chromosome short arm (46,Xdel(Xp)) had short stature, mild Turner phenotype and spontaneous menses. Two mosaics with total deletion of the X chromosome short arm (45,X/46,Xdel(Xp)) had short stature, Turner phenotype and the one who was evaluated had streak gonads. 45,X/46,X,del(X) (:p11 → q21:) mosaic patient had short stature, Turner phenotype and streak gonads.

Patients with 45,X/46,X,+ mar mosaicism had short stature, streak gonads, Turner phenotype and dysmorphic features not characteristic of Turner syndrome (e.g., shortness of toe, zygodactyly, wide gap between the first and second toes, laterally deviated and pointing upwards toes, thin toes, pectus carinatus, scaphocephaly, large mouth). Turner phenotype was not correlated with these small markers size and frequencies. Patient with 46,X,+ mar karyotype had short stature, facial dysmorphic features (high forehead, thick eyebrows and long eyelashes, hypertelorism, thin lips, flat nasal bridge), high arched palate, brachydactyly, congenital hip dislocation and neuromotor retardation but her gonads were not evaluated. These marker chromosomes might have a Y chromosome origin, so these patients are at increased risk of gonadoblastoma. In two females with 45,X/46,X,+der(Y) mosaicism, average der(Y) ratio was % 42.5. They had short stature, streak gonads and Turner phenotype. One of them had neuromotor and mental retardation.

Patients with mosaic ring karyotype had short stature, streak gonads and mild Turner phenotype. Mild phenotype not associated with mental retardation is suggested to be caused by presence of X- inactivation center and genetic inactivation of the ring. The risk of gonadoblastoma is increased as the ring chromosomes maybe of Y chromosome origin.

45,X/46,XY and 45,X/47,XYY mosaic female patients had short stature and streak gonads. 45,X/46,XY mosaic patient had Turner phenotype. In the patient with 45,X/47,XYY mosaicism, who had no ambiguous or male external genitalia but normal female external genitalia, gonadal karyotype analysis revealed 6 % 47,XYY in her right streak gonad and 75.5 % 47,XYY in her left streak gonad and this showed us the importance of 45,X cell population.

In our patients congenital lymphedema was 18 %, neuromotor retardation was 31 %, delays in speech was 32 %, arithmetic calculation deficits was 50 % and otitis media

Patient with total deletion of the X chromosome short arm ($46,Xdel(Xp)$) had short stature, mild Turner phenotype and spontaneous menses. Two mosaics with total deletion of the X chromosome short arm ($45,X/46,Xdel(Xp)$) had short stature, Turner phenotype and the one who was evaluated had streak gonads. $45,X/46,X,del(X)(:p11 \rightarrow q21:)$ mosaic patient had short stature, Turner phenotype and streak gonads.

Patients with $45,X/46,X,+mar$ mosaicism had short stature, streak gonads, Turner phenotype and dysmorphic features not characteristic of Turner syndrome (e.g., shortness of toe, zygodactyly, wide gap between the first and second toes, laterally deviated and pointing upwards toes, thin toes, pectus carinatus, scaphocephaly, large mouth). Turner phenotype was not correlated with these small markers size and frequencies. Patient with $46,X,+mar$ karyotype had short stature, facial dysmorphic features (high forehead, thick eyebrows and long eyelashes, hypertelorism, thin lips, flat nasal bridge), high arched palate, brachydactyly, congenital hip dislocation and neuromotor retardation but her gonads were not evaluated. These marker chromosomes might have a Y chromosome origin, so these patients are at increased risk of gonadoblastoma. In two females with $45,X/46,X,+der(Y)$ mosaicism, average $der(Y)$ ratio was % 42.5. They had short stature, streak gonads and Turner phenotype. One of them had neuromotor and mental retardation.

Patients with mosaic ring karyotype had short stature, streak gonads and mild Turner phenotype. Mild phenotype not associated with mental retardation is suggested to be caused by presence of X- inactivation center and genetic inactivation of the ring. The risk of gonadoblastoma is increased as the ring chromosomes maybe of Y chromosome origin.

$45,X/46,XY$ and $45,X/47,XYY$ mosaic female patients had short stature and streak gonads. $45,X/46,XY$ mosaic patient had Turner phenotype. In the patient with $45,X/47,XYY$ mosaicism, who had no ambiguous or male external genitalia but normal female external genitalia, gonadal karyotype analysis revealed 6 % $47,XYY$ in her right streak gonad and 75.5 % $47,XYY$ in her left streak gonad and this showed us the importance of $45,X$ cell population.

In our patients congenital lymphedema was 18 %, neuromotor retardation was 31 %, delays in speech was 32 %, arithmetic calculation deficits was 50 % and otitis media

was most frequently found. Patient no.1 with 45,X karyotype was operated because of ileal atresia, no.3 had trombositopenia and no.18 had iris subluxation. Patient no.59 with mosaic marker chromosome was treated of surrenal insufficiency. In our patients skeletal and skin abnormalities (dryness of skin , eczema) were frequently seen. Three patients with 45,X/46,XX mosaicism, one with 46,X,i(Xq) karyotype had hypotelorism whereas patients with 46,X,i(Xq), 46,X,+ mar and 45,X/46,XY karyotype had hypertelorism.

Our findings revealed variation of Turner syndrome phenotype depending on the number and structure of the X chromosome where the most severe clinical manifestations were noted in cases of 45,X. Regions that stay active on the inactive X chromosome, genes of Y chromosome and X-Y homolog genes should be studied in order to support the hypothesis that have been put forward to explain how abnormal X chromosome constitutions affect the phenotype. In order to rule out mosaicism, the gonad karyotype should be studied. Break points on the X chromosome can be studied with cytogenetic analysis and DNA hybridization methods with better certainty. The replication pattern of abnormal X chromosomes could be analyzed for gene activities. If molecular hybridization analysis together with cytogenetic analysis were performed, clues to certain X regions, Turner phenotype and ovarian maintenance determinants could be offered.

KAYNAKLAR

1. Bal, F.: Phenotype- Karyotype correlation in 22 Turner syndrome patients. Gazi Medical Journal, 1996 . (Baskıda)
2. Barakat, B.Y., Ances, I.G., Fajer, A.B.: X short arm deletion in a female subject with spontaneous sexual development. Am J Obstet Gynecol 133: 460-461, 1979 .
3. Başaran, N.: XII. Gonozomal kromozomlar ve gonozomal kromozom hastalıkları. Tıbbi Genetik Ders kitabı, 6.Baskı, İkbāl ofset, 1996: 244-261 .
4. Berghe, H., Fryns, J.P., Devos, F.: 46,XXip karyotype in a woman with normal stature and gonadal dysgenesis without other congenital anomalies. Humangenetik 20: 163-166, 1973 .
5. Berkovitz, G., Stamberg, J.: Turner syndrome patients with a ring X chromosome. Clinical Genetics 23: 447-453, 1983 .
6. Boyar, R.M., Wu, R.H.K., Liao, P.Y.: Endocrine and cytogenetic studies in a patient with Turner's phenotype and a ring chromosome. J Clin Endocrinol Metab 44: 340-345, 1977 .
7. Cenani, A.: Normal yenidoğan plasentası ve spontan düşüklerin fibroblast kültürlerinde sitogenetik araştırmalar, Doçentlik Tezi, Çavaş Matbaası, İstanbul, 1970 .
8. Chu, C.E., Donaldson, M.D.: Possible role of imprinting in the Turner phenotype. J Med Genet 31: 840-842, 1994 .
9. Cohen, A., Kauli, R., Pertzalan, A.: Final height of girls with Turner's syndrome; correlation with karyotype and parental height. Acta Pediatr 84: 550-554, 1995 .
10. Collins, A.L., Cockwell, A.E.: A comparison of the clinical and cytogenetic findings in nine patients with a ring(X) cell line and 16 45,X patients. J Med Genet 31: 528-533, 1994 .
11. Conte, W., Stone, J., Yen, P.H.: Normal stature and fertility in a female with an extensive Xpter deletion. Am J Hum Genet 43 (suppl.) : A105, 1988 .
12. Davidenkova, E.F., Verlinskaja, D.K.: Structural aberrations of the X chromosome in man. Hum Genet 41: 269-279, 1978 .

13. De Leon, F.D., Hersh, J.H.: Gonadal and mullerian duct agenesis in a girl with 46,X,i(Xq). *Obstet Gynecol* 63: 81S-83S, 1984 .
14. De Kerdanet, M., Lucas, J., Lemee, F.: Turner's syndrome with X-isochromosome and Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (England)* 41: 673-676, 1994 .
15. De Papendieck, L.G., Iorcansky, S.: High incidence of thyroid disturbances in 49 children with Turner syndrome. *The Journal of Pediatrics* 111: 258-261, 1987 .
16. Ferguson Smith, M.A.: Genotype - phenotype correlations in individuals with disorders of sex determination and development including Turner's syndrome. *Semin Dev Biol* 2: 265-276, 1991 .
17. Fisher, E.C., Romero, P.B.: Homologous ribosomal protein genes on the human X and Y chromosomes : escape from X inactivation and possible implications for Turner syndrome. *Cell* 63: 1205-1218, 1990 .
18. Forabosco, A.: X long arm deletion with features of Turner's syndrome. *The Lancet* p. 403-404, 1974 .
19. Gardner, L.I., Abnormalities of the sex chromosomes. In: *Endocrine and Genetic diseases of childhood and adolescence*. Second edition, 1975: 793-812 .
20. Geerkens, C., Just, W., Held, K.R.: Ullrich-Turner syndrome is not caused by haploinsufficiency of RPS4X. *Hum Genet* 97: 39-44, 1996 .
21. Gotzsche, C.O., Olsen, B.K., Nielsen, J.: Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 71: 433-436, 1994.
22. Guttenbach, M., Köhler, J., Schmid, M. : Cytogenetic and molecular characterization of a small ring chromosome in the complex karyotype of a girl with Turner syndrome. *Hum Genet* 87: 680-684, 1991 .
23. Hain , J.L., Wiktor, A., Goldman, J.: X inaktivation pattern in an Ullrich-Turner syndrome patient with a small ring X and normal intelligence. *Am J Med Genet* 47: 490-493, 1992 .
24. Hall, J.G., Gilchrist, D.M.: Turner syndrome and its variants. *Pediatric Clinics of North America* 37(6): 1421-1435, 1990 .
25. Harbison, M., Hassold, T., Kobryn, C.: Molecular studies of the parental origin and nature of human X chromosomes. *Cytogenet Cell Genet* 47:217-222, 1988.

26. Hsu, L.Y.: Phenotype/ karyotype correlations of Y chromosome aneuploidy with emphasis on structural aberrations in postnatally diagnosed cases. *Am J Med Genet* 53: 108-140, 1994 .
27. Jones, K.L.: Chromosomal abnormality syndromes. In: *Smith's Recognizable Patterns of malformation*, Forth Edition, 1988: 74-76 ve 694 .
28. Kaiser, P., Harprecht, W.: Long arm deletions of the X chromosome and their symptoms: a new case(bp q24) and a short review of the literature. *Clinical Genetics* 26: 433-439, 1984.
29. Kalousek, D., Schiffrin, A., Berguer, A.M., Spier, P.: Partial short arm deletions of the X chromosome and spontaneous pubertal development in girls with short stature. *The Journal of pediatrics* 94(6): 891-894 , 1979 .
30. Koeberl, D.D., Mc Gillivray, B.: Prenatal diagnosis of 45X/46XX mosaicism and 45X: implications for postnatal outcome. *Am J Hum Genet* 57:661-666, 1995 .
31. Krauss, M.C., Turksoy, N., Atkins, L.: Familial premature ovarian failure due to an interstitial deletion of the long arm of the X chromosome. *The New England Journal of Medicine* 317(3): 125-131, 1987 .
32. Larsen, T. , Gravholt, C.H., Tillebeck, A., : Parental origin of the X chromosome, X chromosome mosaicism and screening for ' hidden' Y chromosome in 45,X Turner syndrome ascertained cytogenetically. *Clin Genet* 48: 6-11, 1995 .
33. Lin, C.C., Meyne, J., Sasi, R.: Determining the origins and the structural aberrations of small marker chromosomes in two cases of 45X/ 46,X,+mar by use of chromosome specific DNA probes. *Am J Med Genet* 37: 71-78, 1990 .
34. Lippe, B.M., Crandall, B.F. : Turner syndrome with partial deletion of the X chromosome long arm. *Am J Dis Child* 126: 222-224, 1973 .
35. Lippe, B., Geffner, M.E., Dietrich, R.B.: Renal malformations in patients with Turner syndrome; imaging in 141 patients. *Pdiatrics* 82: 852-856, 1988 .
36. Massa, G.G., Lodeweyckx, M.V.: Age and height at diagnosis in Turner syndrome: Influence of parental height. *Pediatrics* 88: 1148-1152, 1991 .
37. Mathur, A., Stekol, L., Schatz, D.: The parental origin of the single X chromosome in Turner syndrome: Lack of corelation with parental age or clinical phenotype. *Am J Hum Genet* 48: 682-686, 1991 .

38. Medlej, R., Lobaccaro, J.M., Berta, P.: Screening for Y- derived sex determining gene SRY in 40 patients with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 1289-1292, 1992 .
39. Migeon, B.R., Luo, S., Stasiowski, B.A.: Deficient transcription of XIST from tiny ring X chromosomes in females with severe phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 12025-12029, 1993 .
40. Naguib, K.K., Bahar, A.M.: Fertility with deletion Xq25: report of three cases; possible exceptions for critical region hypothesis. *Fertility and Sterility* 49(5): 917-919, 1988 .
41. Neyzi, O., Koç, L.: Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve hastalıkları*, Cilt 1, 1984: 66-69 ve 34-36 .
42. Ogata, T., Goodfellow, P., Petit, C.: Short stature in a girl with a terminal Xp deletion distal to DXYS15: localisation of a growth gene(s) in the pseudoautosomal region. *J Med Genet* 29: 455-459, 1992 .
43. Pai, G.S., Leach, D.C., Weiss, L.: Thyroid abnormalities in 20 children with Turner syndrome. *The Journal of Pediatrics* 91: 267-269, 1977 .
44. Palmer, C.G., Reichmann, A.: Chromosomal and clinical findings in 110 females with Turner syndrome. *Hum Genet* 35: 35-49, 1976 .
45. Park, E., Bailey, J.D., Cowell, C.A.: Growth and maturation of patients with Turner's syndrome. *Pediatr Res* 17: 1-7, 1983 .
46. Partsch, C.J., Pankau, R.: Normal growth and normalization of hypergonadotropic hypogonadism in atypical Turner syndrome (45X/46XX/47XXX). Correlation of body height with distribution of cell lines. *Eur J Pediatr* 153: 451-455, 1994 .
47. Priest, J.H., Blackston, R.D.: Differences in human X isochromosomes. *J Med Genet* 12 : 378-389, 1975 .
48. Ranke, M.B., Pflüger, H.: Turner syndrome, Spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 141: 81-88, 1983 .
49. Ranke, M.B., Grauer, M.L.: Adult height in Turner syndrome; Results of a multinational survey 1993. *Horm Res* 42: 90-94, 1994 .
50. Rao, E., Weiss, B., Fukami, M.: Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nature Genetics* 16: 54-63, 1997 .
51. Rovet, J., Ireland, L.: Behavioral phenotype in children with Turner syndrome. *J Pediatr Psychol* 19: 779-790, 1994 .

52. Saenger, P.: Clinical review 48: The current status of diagnosis and therapeutic intervention in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 77(3): 297-301, 1993.
53. Sarkar, R., Marimuthu, K.M.: Association between the degree of mosaicism and the severity of syndrome in Turner mosaics and Klinefelter mosaics. *Clin Genet* 24: 420-428, 1983 .
54. Simpson, J.L., Lebeau, M.M.: Gonadal and statural determinants on the X chromosome and their relationship to invitro studies showing prolonged cell cycles in 45X; 46,X,del(X)(p11); 46,X,del(X)(q13); and 46,X,del(X)(q22) fibroblasts. *Am J Obstet Gynecol* 141 :930-940, 1981 .
55. Skuse, D.H., James, R.S.: Evidence from Turner's syndrome of an Imprinted X- linked locus affecting cognitive function. *Nature* 387 : 705-708, 1997 .
56. Sparkes, R.S., Motulsky, A.G.: The Turner syndrome with isochromosome X and Hashimoto's thyroiditis. *Ann Int Med* 67: 132-144, 1967 .
57. Tabor, A., Andersen, O., Lundsteen, C.: Interstitial deletion in the critical region of the long arm of the X chromosome in a mentally retarded boy and his normal mother. *Hum Genet* 64: 196-199, 1983 .
58. Tarkan, Y.: Turner sendromundaki X kromozomu morfolojik düzensizliklerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 1991 .
59. Temtamy, S.A., Ghali, I., Salam, M.A. : Karyotype / phenotype correlation in females with short stature. *Clin Genet* 41: 147-151, 1992 .
60. Teyssier, J. R.: Complete deletion of long arm of X chromosome in woman without Turner syndrome. *The Lancet*, 1158-1159, 1981 .
61. Tharapel, A.T., Anderson, K.P., Simpson, J.L.: Deletion (X)(q26.1- q28) in a proband and her mother; molecular characterization and phenotypic- karyotypic deductions. *Am J Hum Genet* 52: 463-471, 1993 .
62. Tharapel, S.A., Wilroy, R.S., Keath, A.M.: Identification of the origin of ring/ marker chromosomes in patients with Ullrich-Turner syndrome using X and Y specific alpha satellite DNA probes. *Am J Med Genet* 42: 720- 723, 1992 .
63. Thompson, M.W., Mc Innes, R.R., Willard, H.F. , X. The sex chromosomes and their abnormalities. In : Thompson & Thompson Genetics in Medicine. W.B.Saunders. 1991, p.231-245 .
64. Therman, E. XX, Structurally abnormal X chromosomes . In : Therman E. Human chromosome structure behavior effects. Springer- Verlag. New York 1986 .

65. Therman, E., Denniston, C., Sarto, G.E.: X chromosome constitution and the human female phenotype. *Hum Genet* 54: 133-143, 1980 .
66. Therman, E.: Mechanisms through which abnormal X chromosome constitutions affect the phenotype. In: *Cytogenetics of the mammalian X chromosome , Part B: X chromosome anomalies and their clinical manifestations.* pp 159-173. Alan R.Liss, Inc, New York 1983 .
67. Therman, E., Susman,B.: The similarity of phenotypic effects caused by Xp and Xq deletions in the human female: a hypothesis. *Hum Genet* 85: 175-183, 1990.
68. Therman, E., Laxova, R., Susman, B.: The critical region on the human Xq. *Hum Genet* 85: 455-461, 1990 .
69. Trunca, C., Therman , E., Rosenwaks, Z.: The phenotypic effects of small, distal Xq deletions. *Hum Genet* 68: 87-89, 1984 .
70. Van Dyke, D.L., Wiktor, A.: Ullrich-Turner syndrome with a small ring X chromosome and the presence of mental retardation. *Am J Med Genet* 43: 996-1005, 1992 .
71. Vignetti, P., Tarani,L.: A clinical and cytogenetic study of 50 women with Turner's syndrome. *Minerva Pediatr* 43: 295-304, 1991 .
72. Weber, F.M., Muller, H., Sparkes, R.S.: Clinical and cytogenetic variations of gonadal dysgenesis in 3 patients. *Am J Obstet Gynecol* 107: 1092-1098, 1970 .
73. Wiedemann, H.R., Ullrich- Turner syndrome. In: *An atlas of clinical syndromes a visual aid to diagnosis.* Second edition, 1989, 192- 193 .
74. Wyss, D., DeLozier, C.D., Daniell, J.: Structural anomalies of the X chromosome: personal observation and review of non-mosaic cases. *Clinical Genetics* 21: 145-159, 1982 .
75. Williams, H.R., Disorders of sex differentiation. In: *Textbook of Endocrinology.* Fifth edition, 1974: 424-475 .
76. Wilson, G.N.: Karyotype/ phenotype Controversy: Genetic and molecular implications of alternative hypotheses. *Am J Med Genet* 36: 500-505, 1990 .
77. Wolff, D.J., Brown, C.J., Schwartz, S.: Small marker X chromosomes lack the X inactivation center: Implications for karyotype/ phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 55: 87-95, 1994 .
78. Zinn,A.R., Page, D.C., Fisher, E.M.C.: Turner Syndrome: the case of the missing sex chromosome. *TIG* 9(3): 90-93, 1993 .