

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

TURNER SENDROMU TANILI HASTALARIN KLİNİK VE  
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
İNCELENMESİ

DR. PINAR PRENCUVA AKYÜREK  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. AYHAN ABACI

İZMİR  
EKİM 2023

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

TURNER SENDROMU TANILI HASTALARIN KLİNİK VE  
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK  
İNCELENMESİ

DR. PINAR PRENCUVA AKYÜREK  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. AYHAN ABACI

İZMİR  
EKİM 2023

## İÇİNDEKİLER

|                                                      |     |
|------------------------------------------------------|-----|
| İÇİNDEKİLER .....                                    | i   |
| TABLolar DİZİNİ .....                                | iii |
| KISALTMALAR .....                                    | iv  |
| TEŞEKKÜR .....                                       | v   |
| ÖZET .....                                           | vi  |
| SUMMARY .....                                        | ix  |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                               | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                              | 4   |
| 2.1. Turner Sendromu .....                           | 4   |
| 2.1.1. Tarihçe ve Tanım .....                        | 4   |
| 2.1.2. İnsidans ve Prevalans .....                   | 4   |
| 2.1.3. Genetik .....                                 | 5   |
| 2.1.4. Klinik Bulgular .....                         | 7   |
| 2.1.4.1. Tipik Dismorfoloji .....                    | 7   |
| 2.1.4.2. Kısa Boy ve İskelet Anomalileri .....       | 11  |
| 2.1.4.3. Ovaryen Yetmezlik ve Pubertal Gelişim ..... | 15  |
| 2.1.4.4. Kardiyovasküler Problemler .....            | 17  |
| 2.1.4.5. Renal Problemler .....                      | 19  |
| 2.1.4.6. Karaciğer Problemleri .....                 | 19  |
| 2.1.4.7. Metabolik Sendromlar ve Diyabet .....       | 20  |
| 2.1.4.8. Otoimmünite .....                           | 20  |
| 2.1.4.9. Oftalmolojik Problemler .....               | 21  |
| 2.1.4.10. İşitme Problemleri .....                   | 21  |
| 2.1.4.11. Dermatolojik Problemler .....              | 22  |
| 2.1.4.12. Nörolojik ve Psikososyal Problemler .....  | 22  |
| 2.1.5. Tanı .....                                    | 23  |
| 2.1.6. Tedavi .....                                  | 24  |
| 2.1.6.1. BH Tedavisi .....                           | 24  |
| 2.1.6.2. Pubertal İndüksiyon .....                   | 26  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                             | 29  |
| 3.1. Etik Kurul Onayı .....                          | 29  |

|                                              |    |
|----------------------------------------------|----|
| 3.2. Araştırmanın Tipi .....                 | 29 |
| 3.3. Araştırma Yeri ve Zamanı.....           | 29 |
| 3.4. Araştırma Evreni ve Örneklemi .....     | 29 |
| 3.4.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri..... | 30 |
| 3.4.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....    | 30 |
| 3.5. Verilerin Toplanması .....              | 30 |
| 3.6. İstatistiksel Analiz.....               | 33 |
| 4. BULGULAR.....                             | 34 |
| 5. TARTIŞMA .....                            | 44 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....                   | 55 |
| 7. KAYNAKLAR .....                           | 58 |
| 8. EKLER.....                                | 75 |
| EK. 1 ETİK KURUL ONAYI.....                  | 75 |
| EK. 2 VERİ KAYIT FORMU .....                 | 77 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Yaygın Görülen Anomalilerin Prevalans Dağılımları .....                         | 8  |
| Tablo 2. Kas- İskelet Sistemi Dismorfik Bulguları.....                                   | 14 |
| Tablo 3. Hastaların Demografik ve Antropometrik Özellikleri .....                        | 34 |
| Tablo 4. Hastaların SDS Düzeylerinin Dağılımı .....                                      | 34 |
| Tablo 5. Hastaların Sitogenetik, Klinik ve Tanı Şekillerine İlişkin Özellikleri.....     | 35 |
| Tablo 6. Hastaların Menarş ve İndüksiyonlarına İlişkin Özellikleri.....                  | 37 |
| Tablo 7. Hastaların Hormon Değerleri (Tanı Dönemi).....                                  | 38 |
| Tablo 8. Hastaların Laboratuvar Sonuçları .....                                          | 39 |
| Tablo 9. Otoimmüniteye İlişkin Özellikler .....                                          | 40 |
| Tablo 10. Hastaların Tarama Sonuçları .....                                              | 41 |
| Tablo 11. Hastaların Büyüme Hormonu Tedavisine Yönelik Özellikler.....                   | 42 |
| Tablo 12. Hastaların Büyüme Hormon Tedavisi Süresince Zamana Göre IGF SDS Değerleri..... | 42 |
| Tablo 13. Hastaların Büyüme Hormon Tedavisi Süresince Zamana Göre Büyüme Hızları.....    | 43 |
| Tablo 14. Hastaların Büyüme Hormon Tedavisi Süresince Zamana Göre Boy SDS Değerleri..... | 43 |

## KISALTMALAR

|                |                                                       |
|----------------|-------------------------------------------------------|
| <b>TS</b>      | : Turner Sendromu                                     |
| <b>MRG</b>     | : Manyetik Rezonans Görüntüleme                       |
| <b>TSH</b>     | : Tiroid Stimule Edici Hormon                         |
| <b>Ig-A</b>    | : İmmünoglobulin A                                    |
| <b>ALT</b>     | : Alanin Transaminaz                                  |
| <b>AST</b>     | : Aspartat Transaminaz                                |
| <b>DM</b>      | : Diyabetes Mellitus                                  |
| <b>SHOX</b>    | : Short Stature Homeobox Containing Gene              |
| <b>IGF-1</b>   | : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü -1                   |
| <b>IGFBP-3</b> | : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein -3 |
| <b>rBH</b>     | : Rekombinant İnsan Büyüme Hormonu                    |
| <b>PAR1</b>    | : Psödootozomal Bölge 1                               |
| <b>ERT</b>     | : Hormon Replasman Tedavisi                           |
| <b>KMY</b>     | : Kemik Mineral Yoğunluğu                             |
| <b>FSH</b>     | : Folikül Stimule Edici Hormon                        |
| <b>LH</b>      | : Lüteinizan Hormon                                   |
| <b>AMH</b>     | : Anti-Müllerian Hormon                               |
| <b>BAV</b>     | : Biküspit Aort Kapağı                                |
| <b>IVF</b>     | : In Vitro Fertilizasyon                              |
| <b>ASRM</b>    | : Amerikan Üreme Tıbbı Derneği                        |
| <b>VKI</b>     | : Vücut Kitle İndeksi                                 |
| <b>SDS</b>     | : Standart Deviasyon Skoru                            |
| <b>GGT</b>     | : Gama Glutamil Transferaz                            |
| <b>IBH</b>     | : İnflamatuar Barsak Hastalığı                        |
| <b>PET</b>     | : Pozitron Emisyon Tomografisi                        |
| <b>ACMG</b>    | : Amerikan Tıbbi Genetik Koleji                       |
| <b>FISH</b>    | : Floresan In Situ Hibridizasyon                      |
| <b>PCR</b>     | : Polimeraz Zincir Reaksiyonu                         |
| <b>SPSS</b>    | : Statistical Package For Social Sciences             |

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, hekimliğiyle ve insanlığıyla örnek aldığım, yoğun çalışma temposunda dahi tez sürecimin yürütülmesinde büyük katkıları olan tez danışmanım, sevgili hocam Prof. Dr. Ayhan ABACI'ya,*

*Uzmanlık eğitimim boyunca verdikleri emekler için Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Adem AYDIN'a ve katkılarını esirgemeyen anabilim dalındaki tüm öğretim üyelerine,*

*Tez sürecinde her türlü sorunumda bana yardımcı olan, desteklerini esirgemeyen tüm Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı uzmanlarına,*

*Uzmanlık eğitiminin yorucu ve zorlu zamanlarının üstesinden beraber geldiğimiz, bu zamanların keyifli bir sürece dönüşmesinde rol alan ve ailem gibi hissettiğim canım dostlarım Dr. Hande ILGAZ TÜZEN, Dr. Tuğçe ÇELTİK ve Dr. Zeynep ÖLMEZ MART'a,*

*Bugün olduğum insan olmamı sağlayan, merhamet ve sevgiyi öğreten, Atatürk ilke ve inkılaplarıyla bilimin ışığında eğitim almamı sağlayan ve beni bu yönde yetiştiren en büyük destekçilerim, canım annem Gül PRENCUVA, babam Gürhan PRENCUVA ve kardeşim Serdar PRENCUVA'ya*

*Her konuda desteğini yanımda hissettiğim, eşim Doğukan AKYÜREK'e,*

*Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.*

*Dr. Pınar PRENCUVA AKYÜREK*

## ÖZET

Turner Sendromu (TS), bir cinsiyet kromozomunun tamamen veya kısmen yokluğu ile karakterize ve en sık görülen cinsiyet kromozom bozukluğu olup literatüre göre canlı doğan her kız bebekten yaklaşık 1/2000 ile 1/2500 canlı doğumda bir görülmektedir. En yaygın karyotip 45,X'tir, bunu mozaicism takip etmektedir. TS, yaşla birlikte artan çeşitli morbiditelerle ilişkilidir. TS birçok multisistemik bozukluğa neden olmasına rağmen, en sık görülen prezentasyon genellikle boy kısalığı ve primer gonadal yetmezliktir. Boy kısalığının kızlarda en sık sebeplerinden biri olan TS'de, bu durumun önlenmesi amacıyla rekombinant insan büyüme hormonu (rBH) kullanılmaktadır. Hastalar at nalı böbreği ve aort koarktasyonu gibi konjenital malformasyonlarla başvurabilirler. Ayrıca diyabet, hipotiroidizm, hipertansiyon, işitme kaybı, osteoporoz ve kemik kırıkları görülebilir. TS hastalarında zamanında tanı ve ilişkili sorunların uygun yönetimi önemli morbidite ve mortaliteyi azaltabilir ve yaşam kalitesini artırabilir.

**Amaç:** Bu çalışmada, kliniğimizde TS tanısı ile takip edilen hastaların demografik, klinik, karyotip dağılımları, eşlik eden dismorfik bulguları, anomalileri ve tedavi yanıtlarının geriye yönelik değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda 2010 – 2022 yılları arasında TS tanısı ile takip edilen 0-18 yaş arası 29 olgunun arşiv dosyaları geriye yönelik incelenerek, demografik, antropometrik, klinik, laboratuvar ve karyotip bulguları, eşlik eden otoimmün hastalıklar ve tedavi yanıtları kaydedildi. Antropometrik verilerin SDS değerlerinin hesaplanmasında Ranke ve Neyzi verileri kullanıldı. Normal dağılan veriler ortalama  $\pm$ SDS, normal dağılmayan veriler ortanca (25-75p) olarak verilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen olguların ortalaması yaşı  $9,62 \pm 4,80$  yıl olarak saptandı. Olguların hastane başvuru süreçleri incelendiğinde %65,5'inde boy kısalığı, %17,2'sinde Antenatal, %17,2'sinde pubertal gecikme nedeniyle tetkik edilmesi sonrasında tanı aldığı görülmüştür. Hastaların başvuruındaki boy SDS değerleri Ranke ve Neyzi kriterine göre sırasıyla,  $+1,26 \pm 1,48$  ve  $-2,46 \pm 1,14$  olarak saptanmıştır.

Hedef boylarının ortalaması  $159,48 \pm 5,93$  ( $-0,60 \pm 0,95$  SDS). Olguların %37,9'unda 45,X monozomi, %34,4'ünde mozaizizm, %24,5'inde ise mozaik izokromozoma sahip X olduğu saptanmıştır. Hastaların %72,4'ünde dismorfik bulgu saptanmıştır. Boy kısalığı hastaların %72,4'ünde (n=21) saptanmıştır. Hastaların %10,3'ünde 4.metakarp kısalığı, %6,9'unda skolyoz, %51,7'sinde kubit valgus, %37,9'unda yele boyun, %13,8'inde yüksek damak, %31'inde meme başı ayrıklığı, %3,4'ünde Kutanoz (ciltte nevüs) bulgu ve %3,4'ünde pektus karinatus saptanmıştır. Hastaların izleminde %6,9'unda (n=2) çölyak otoantikoru ( anti-endomisyum IgA ve anti-gliadin IgA) pozitif tespit edilmiştir. Tanı anında tiroid otoantikorları (Anti -TG ve Anti-TPO) istenen hastaların %44,8'inde (n=13) otoimmün tiroidit saptanmıştır. Altı hastada Anti-TG+, dokuz hastada Anti-TPO+ bulunurken 2 hastada her iki oto-antikor da pozitif saptanmıştır. Olguların TFT sonuçları ile oto-antikorlar birlikte değerlendirildiğinde; 11 tanesi ötiroid Hashimoto, 1 tanesi subklinik hipotiroidi, 1 tanesinde ise aşikâr hipotiroidi saptanmıştır. Hastaların %6,9'unun (n=2) spontan menarş (10 yaş 6 ay ve 14 yaş) olduğu görmüştür. Hastaların %58,6'sına (n=17) ortalama  $13,72 \pm 1,90$  yaşında pubertal indüksiyonu uygulanmıştır ve bunların %82,3'ü (n=14) ilk 4 yıl içinde menarş görmüştür. İndüksiyon sonrası menarş (n=14) görülen hastaların yaşlarının ortalaması  $14,51 \pm 1,57$  yıl olarak belirlenmiştir.

Hastaların %72,4'ünün ortalama  $42,89 \pm 8,05$  ug/kg/gün dozda büyüme hormonu tedavisi (ortalama başlangıç yaşı:  $9,26 \pm 3,61$ ) aldığı belirlenmiştir. Hastaların büyüme hızlarının ortalaması tedavinin 1.yılında  $7,65 \pm 2,36$  cm/yıl ve 2.yılında  $5,34 \pm 2,12$  cm/yıl olarak belirlenmiştir.

Tedavi alan 21 hastadan altı tanesi henüz final boya ulaşmadı ve tedavisi devam etmektedir. Hastalardan 15 tanesinin final boyları  $151,35 \pm 5,49$  cm ve  $-1,96 \pm 1,02$  SDS (Neyzi) olarak belirlenmiştir.

**Sonuç:** Olgularımızın tanı yaşlarının ortalaması Türkiye ortalamasına göre daha erken yaşta, uluslararası kaynaklara göre daha geç yaşta olduğu görüldü. En sık görülen sitogenetik anomali olan Monozomi X (45,X) hasta grubumuzda da benzer bulunmuştur. Boy kısalığı Neyzi verilerine göre hesaplandığında hastaların %68,9'unda (n=20) saptanarak en sık görülen fenotipik bulgu olmuştur.

Çalışmamızda büyüme hormonu tedavi dozlarının ortalaması  $42,89 \pm 8,05$  ve büyüme hormonu tedavisi maksimum dozlarının ortalaması  $46,76 \pm 6,36$  olarak belirlenmiştir. Hastaların %58,6'sına (n=17) ortalama  $13,72 \pm 1,90$  yaşta pubertal indüksiyon uygulanmıştır. 17 hastanın %82,3'ü (n=14) ilk 4 yıl içinde menarş görmüştür. İndüksiyon sonrası menarş (n=14) görülen hastaların yaşlarının ortalaması  $14,51 \pm 1,57$  yıl olarak belirlenmiştir. Çalışmamız sonucunda uluslararası çalışmalar ve uzlaşi raporlarına göre çoğunlukla benzerlikler göstermiş olsak da mevcut uygulamada geliştirilmesi gereken bazı klinik uygulamalar bulunmaktadır. Hastaların tanı anında fizik muayene bulgularını belli bir standardizasyonda kayıt altına almak ve karyotip analizi ile tanısı kesinleşmiş tüm TS hastalarından istenmesi gereken tetkiklerin not edilerek hastaların uzun dönemde morbiditeleri açısından yakın izlenmesi gerekmektedir. Ülkemizde TSli çok sayıda vaka ergenliğe kadar teşhis edilemeden kalmakta veya doktora başvuru çok geç olmaktadır. Klinik şüphe, bu çocukları daha erken teşhis etmemize yardımcı olabilir. Tanı konulan hastalar genellikle takipte kaybedilmektedir. Bu kızlarda TS daha erken teşhis edilirse, maksimum potansiyellerine kadar büyüme elde etmek mümkün olacaktır. Erken tanı, uygun yönetim ve takip ile multidisipliner bakım sağlamamıza ve dolayısıyla komplikasyonları önlememize yardımcı olacaktır. Bu kızların günlük yaşamlarındaki psikososyal sorunları ele almak büyük bir zorluk olmaya devam etmektedir ve pediatrik endokrinoloji kliniğinde takibin bir parçası haline gelmeli ve morbiditeyi azaltmak için yetişkin bakımına sorunsuz geçişlerini sağlamalı, TSli hastanın yetişkinlik döneminde sürekli takip ihtiyacını fark etmesini sağlamalıyız.

**Anahtar Kelimeler:** Turner sendromu, büyüme hormonu, boy kısalığı

## SUMMARY

Turner Syndrome (TS) is the most common sex chromosome disorder characterized by the complete or partial absence of a sex chromosome, and according to the literature, it is seen in approximately 1/2000 to 1/2500 live female infants. The most common karyotype is 45,X, followed by mosaicism. TS is associated with a variety of morbidities that increase with age. Although TS causes many multisystemic disorders, the most common presentations are usually short stature and primary gonadal insufficiency. In TS, which is one of the most common causes of short stature in girls, recombinant human growth hormone (rBH) is used to prevent this condition. Patients may present with congenital malformations such as horseshoe kidney and aortic coarctation. In addition, diabetes, hypothyroidism, hypertension, hearing loss, osteoporosis and bone fractures can be seen. Timely diagnosis and appropriate management of associated problems in TS patients can significantly reduce morbidity and mortality and improve quality of life.

**Objective:** In this retrospective study, we aimed to evaluate the demographic, clinical, karyotype distributions, accompanying dysmorphic findings, anomalies and treatment responses of patients who were followed up with the diagnosis of TS in our clinic.

**Methods:** The archival files of 29 cases aged 0-18 years who were followed up with the diagnosis of TS between 2010 and 2022 in the Department of Pediatric Endocrinology of Dokuz Eylul University were retrospectively analyzed, and demographic, anthropometric, clinical, laboratory and karyotype findings, concomitant autoimmune diseases, and treatment responses were recorded. Ranke and Neyzi data were used to calculate the SDS values of anthropometric data. The data are presented as mean values  $\pm$  SD or as median and 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles (first and third quartiles) [median (25; 75)] for parametric and nonparametric distributions, respectively.

**Results:** The mean age of presentation to clinics was  $9.62 \pm 4.80$  years. When the hospital admission processes of the cases were examined, it was seen that 65.5% of the cases were diagnosed due to short stature, 17.2% due to antenatal and 17.2% due

to pubertal delay. The height SDS values of the patients at admission were  $+1.26 \pm 1.48$  and  $-2.46 \pm 1.14$  according to Ranke and Neyzi criteria, respectively. The average target height is  $159.48 \pm 5.93$  ( $-0.60 \pm 0.95$  SDS). It was determined that 37.9% of the cases had 45,X monosomy, 34.4% had mosaicism, and 24.5% had X with mosaic isochromosomes. Dysmorphic findings were detected in 72.4% of the patients. The most frequently encountered findings were short stature (72,4%), cubitus valgus (51,7%), , webbed neck (37,9%), inverted nipples (31%), high-arched palate (13,8%), shortening of the 4<sup>th</sup> metacarpal bones (%10,3), scoliosis (6,9%), pectus carinatum (3,4%) and pigmented naevi (3,4%). In the follow-up of the patients, celiac autoantibody (anti-endomysium IgA and anti-gliadin IgA) were positive in 6.9% (n=2). Autoimmune thyroiditis was detected in 44.8% (n=13) of patients who were required to have thyroid autoantibodies (Anti-TG and Anti-TPO) at the time of diagnosis. Six patients had Anti-TG+, nine patients had Anti-TPO+, and 2 patients had positive auto-antibodies. When the TFT results of the cases and auto-antibodies were evaluated together; 11 of them had euthyroid Hashimoto's, 1 of them had subclinical hypothyroidism, and 1 of them had hypothyroidism. It was observed that 6.9% (n=2) of the patients had spontaneous menarche (10 years 6 months and 14 years). 58.6% of the patients (n=17) underwent pubertal induction at a mean age of  $13.72 \pm 1.90$  years and 82.3% (n=14) of them had menarche within the first 4 years. The mean age of patients with post-induction menarche (n=14) was  $14.51 \pm 1.57$  years. It was determined that 72.4% of the patients received growth hormone therapy (mean age of onset:  $9.26 \pm 3.61$ ) at a mean dose of  $42.89 \pm 8.05$   $\mu\text{g/kg/day}$ . The mean growth rate of the patients was  $7.65 \pm 2.36$  cm/year in the 1st year of treatment and  $5.34 \pm 2.12$  cm/year in the 2nd year of treatment. Six of the 21 patients who received treatment have not yet reached the final height and are still being treated. The final heights of 15 patients were  $151.35 \pm 5.49$  cm and  $-1.96 \pm 1.02$  SDS (Neyzi).

**Conclusion:** It was observed that the mean age of diagnosis of our cases was younger than the average of studies in Turkey and older than previously reported in the literature. Monosomy X (45,X), which is the most common cytogenetic anomaly, was found to be similar in our patient group. When short stature was calculated

according to Neyzi data, it was detected in 68.9% (n=20) of the patients and was the most common phenotypic finding. In our study, the mean of growth hormone treatment doses was  $42.89 \pm 8.05$  and the mean maximum doses of growth hormone therapy were  $46.76 \pm 6.36$ . 58.6% (n=17) of the patients underwent pubertal induction at a mean age of  $13.72 \pm 1.90$  years. Of the 17 patients, 82.3% (n=14) had menarche within the first 4 years and the mean age of patients with menarche (n=14) was  $14.51 \pm 1.57$  years.

As a result of our study, although we have mostly shown similarities according to literature and consensus reports, there are some clinical applications that need to be developed in current practice. It is necessary to record the physical examination findings of the patients at the time of diagnosis in a certain standardization and to note the tests that should be requested from all TS patients whose diagnosis is confirmed by karyotype analysis and to closely monitor the patients in terms of long-term morbidity. In our country, many cases of TS remain undiagnosed until adolescence or it is too late to consult a doctor. Clinical suspicion can help us diagnose these children earlier. If TS is diagnosed earlier in these girls, it will be possible to achieve growth to their maximum potential. Early diagnosis will help us provide multidisciplinary care with appropriate management and follow-up, thus preventing complications. Addressing the psychosocial issues in the daily lives of these girls remains a major challenge and we must become part of the follow-up in the pediatric endocrinology clinic and ensure their transition to adult endocrinology clinics to reduce morbidity, ensuring that the patient with TS recognizes the need for continuous follow-up in adulthood.

**Key Words:** Turner syndrome, growth hormone, short stature

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital over hipoplazisi sendromu olarak da adlandırılan Turner sendromu (TS), ilk olarak 1938'de Oklahoma'da Doktor Henri Turner tarafından tanımlanmıştır. (1) Literatüre göre TS yaklaşık 1/2000 ile 1/2500 canlı doğumda bir görülmektedir.(2) Bununla birlikte, hafif fenotipli birçok hasta teşhis edilemeyeceği veya yetişkinlikte geç tanı alabileceği için gerçek prevalans bilinmemektedir. (3)

TS, kadınlarda bir X kromozomunun silinmesi veya işlev görmemesi sonucu ortaya çıkar. TS'li popülasyonun yaklaşık yarısında monozomi X (45,X) vardır. Popülasyonun diğer %50'si mozaik kromozoma sahiptir (45,X/46,XX, v.b)(4). TS'nin çoğu örneği kalıtsal değildir. Monozomi X neden olduğunda, kromozomal anormallik, kişinin ebeveyninde üreme hücrelerinin oluşumu sırasında gelişen rastgele bir olaydır. Kromozomların ayrılmaması, anormal sayıda kromozoma sahip üreme hücrelerine neden olabilir. Mozaik TS da aynı şekilde kalıtsal bir durum değildir. Etkilenen bireyin erken fetal gelişiminde, hücre bölünmesi aşamasında rastgele bir olay nedeniyle oluşur. Sonuç olarak, kişinin hücrelerinin bazılarında normal iki cinsiyet kromozomu bulunurken, diğer hücreler X kromozomunun yalnızca bir kopyasını içerir. Mozaik X kromozomu olan kadınlarda başka cinsiyet kromozom anormallikleri de mümkündür. Nadiren TS, X kromozomunun kısmen silinmesinden kaynaklanabilir ve bu bir nesilden diğerine geçebilir(4).

TS ense kalınlığı artışı, kistik higroma, aort koarktasyonu/sol kalp anomalileri, brakisefali, at nalı böbrek, polihidramnios, oligohidramnios veya non-immün fetal hidrops gibi anormal ultrason bulguları ile prenatal saptanabilir. Yenidoğanda TS, el ve ayaklarda konjenital lenfödem, perdeli boyun, tırnak displazisi, dar ve yüksek damak ve kısa dördüncü metakarp veya metatars ile kendini gösterebilir. Kızlar büyüdükçe kısa boy, meme ucunda ayrıklık, yele boyun, düşük ense saç çizgisi, kubit valgus, önkol ve bilekte Madelung deformitesi gelişir(5).

TS'li hastalar genellikle normal zekaya sahiptir ancak belirli nörobilişsel eksiklikleri olabilir. Ergenlikte, kadınlar genellikle prematüre over yetmezliğine

bağlı olarak gecikmiş puberte veya primer amenore ile ortaya çıkarlar(4). İşitme kaybı, iletim tipi işitme kaybına neden olan tekrarlayan orta kulak iltihabı veya koklea üzerindeki dış tüy hücrelerinde sensörinöral işitme kaybına neden olan defekt nedeniyle yaygındır(6). Monozomi 45,X veya izokromozom 46,i(Xq) olan hastalarda prevalansın arttığını gösteren çalışmalarla, karyotipin işitme kaybında önemi gösterilmiştir(7).

TS'de toplayıcı sistem malformasyonları, pozisyon anormallikleri ve at nalı böbrek gibi böbrek anomalilikleri sık görülür(4). Myopi, hipermetropi , şaşılık, ambliyopi, epikantus, ptozis, hipertelorizm ve renk körlüğü gibi oküler anormallikler TS ile birliktelik gösterebilir (8). TS hipotiroidizm, çölyak hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı dahil olmak üzere otoimmün hastalıkların riskini artırır(9). Disgenetik gonadların varlığı nedeniyle, özellikle Y kromozomu materyali bulunmasıyla birlikte, hastanın gonadoblastom ve disgerminoma riskini artırabileceği tanımlanmıştır(10,11).

TS, koryonik villus örnekleme veya amniyosentez ile prenatal olarak teşhis edilebilir. Doğum öncesi ultrasonda fetal hidrops, kistik higroma veya kardiyak defektler görüldüğünde TS'den şüphelenilmelidir. Teşhis, doğumdan sonra karyotip testi ile onay gerektirir. TS teşhisinin ardından yönetim, kalp anomalileri, böbrek anomalileri ve öğrenme güçlükleri gibi diğer ilişkili anormalliklerin değerlendirilmesini içerir (4).Tanı anında, bebeklerde ve çocuklarda ekokardiyografi, adölesanlarda MRG dahil olmak üzere kardiyovasküler değerlendirme ve renal ultrasonografi yapılmalıdır(12–14).

Taramada önerilen laboratuvar testleri bulunmaktadır. Dört yaş ve üzerinde otoimmün tiroidit taraması için serum TSH ve çölyak hastalığı taraması için total IgA ile doku transglutaminaz. On yaş ve üzerinde: açlık kan şekeri, HbA1c, ALT, AST, serum kreatinin testi istenmelidir. DM, yağlı karaciğer ve böbrek hastalığı taraması için idrar tahlili bakılmalıdır (4).

Noonan sendromu, TS'ye çok benzeyen ve genellikle ayırt edilmesi zor olabilen bir durumdur. Bu iki durumu ayırt etmek için genetik test gereklidir (15).

TS'li hastalar, genel popölasyondan üç kat daha yüksek bir ölüm oranına sahiptir. İleri yaşlarda koroner kalp hastalığına bağı kardiyovasküler hastalık ve inme önemli bir faktördür. Ayrıca pnömoni, diyabet, epilepsi, karaciğer hastalığı ve böbrek hastalığına bağı ölümler de artmıştır (16).

Bu çalışmada, kliniğimizde 2010-2022 yılları arasında TS tanısı ile takip edilen hastaların geriye yönelik demografik, klinik, genetik özellikleri ve büyüme hormon tedavisine yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Turner Sendromu**

#### **2.1.1. Tarihçe ve Tanım**

1938'de bir tıbbi konferansta, Henry Turner adında bir endokrinolog, on beş ile yirmi üç yaşları arasındaki yedi genç kadının vakalarını seksüel infantilizm, konjenital yele boyun ve cubitus valgus olarak üç semptomla tanımladı (1). 1959'da Ford ve ark. sendromun kromozomlarla ilişkisini tespit ederek hastaların 45 kromozomuna tek bir X kromozomu eşlik ettiğini buldular (17). Daha sonra yapılan kromozom çalışmaları TS'nin sadece bir adet normal fonksiyon gösteren X kromozomu ile karakterize olduğunu, diğer seks kromozomunun kayıp veya anormal olabileceğini ya da mosaizm olabileceğini göstermiştir (18,19).

TS, konjenital hipergonadotropik hipogonadizmle karakterize multisistem genetik durumdur. TS kadınlarda en çok görülen kromozomal anomalilerden biridir (19).

#### **2.1.2. İnsidans ve Prevalans**

Literatüre göre TS yaklaşık 1/2000 ile 1/2500 canlı doğumda bir görülmektedir(2). Bununla birlikte, hafif fenotipli birçok hasta teşhis edilemeyeceği veya yetişkinlikte geç tanı alabileceği için gerçek prevalans bilinmemektedir (3).

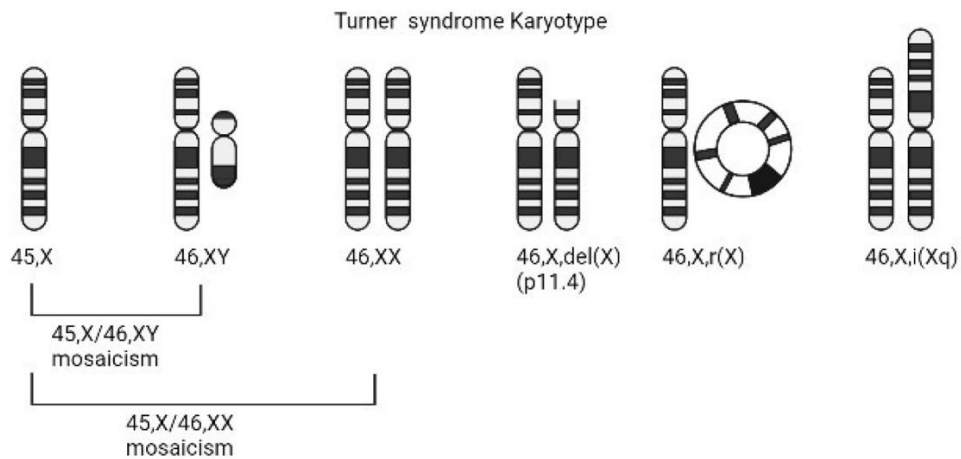
TS, farklı etnik gruplarda ve ülkelerde yaklaşık olarak aynı prevalans ile ortaya çıkar. Bununla birlikte, prenatal ultrasonografik taramanın kullanımının artması ve TS'li fetüsleri taşıyan bazı annelerin gebeliği sonlandırmayı seçmesi ile doğumdaki prevalansı bazı ülkelerde azalmaktadır (20,21). Ayrıca, monozomi X (45,X) olan gebeliklerin çoğunun ( yüzde 99'dan daha fazlası ) doğuma kadar hayatta kalamadığı gösterilmiştir. 45,X genotipinin , tüm spontan düşüklerin en az yüzde 10'unda bulunduğu tahmin edilmektedir (22–26).

### 2.1.3. Genetik

TS, kadınlarda bir X kromozomunun silinmesi veya işlev görmemesi sonucu ortaya çıkar. Turner sendromlu popülasyonun yaklaşık yarısında monozomi X (45,X) vardır. Popülasyonun diğer %50'si mozaik kromozoma sahiptir (45,X/46,X v.b)(4). X kromozomunda içerisinde fonksiyon görmeyen bir X kromozomuna yol açabilecek bazı karyotip türleri şunlardır (27,28)(Şekil 1):

- İzokromozom Xq: X kromozomunun iki uzun kolu birleşerek kısa kolunun kaybolması ile oluşur.
- *Ring* kromozom: X kromozomunun bir parçasını yitirip, diğer ucuna tutunarak halka şeklini alması ile oluşur.
- Xp ya da Xq delesyonu: X kromozomunun kısa kolunun bir kısmının silinmesi sonucu oluşur.

Ülkemizde 2013-2014 yılları arasında yapılan, 35 farklı merkezde takip edilen 0-18 yaş aralığındaki karyotip analiziyle tanısı kesinleştirilen 842 hastanın dahil edildiği çalışmada en sık görülen karyotip 45,X (%50,7) iken, bunu 45,X/46,XX (%10,8), 46,X,i(Xq) (%10,1) ve 45,X/46,X,i(Xq) (%9,5) takip etmektedir (29).



Şekil 1. TS Sık Görülen Karyotipler (28)

TSli tüm bireylerin yaklaşık %10-12'sinde, Y kromozom materyali içeren bir mozaiklik saptanmıştır (Y kromozom mozaizmi)(30). Bu hastalar karyotipte marker kromozomlar (orijini belirsiz cinsiyet kromozomu materyali) saptanırsa veya virilizasyon ile başvurlarsa tanımlanabilmektedir. Bu tür hastalarda, gonadoblastom riskinin artması nedeniyle Y kromozom materyalinin mevcut olup olmadığını belirlemek için ileri inceleme yapmak önemlidir (31).

X ve Y kromozomlarının kısa kollarının uçları, TS ile ilişkili genler için belirleyici bölgelerdir. TS'nin fenotipik özelliklerinden bazıları spesifik genlerde lokalize edilmiştir: *SHOX* (short stature homeobox containing gene- X kromozomunda kısa boy homeobox içeren) geni, Turner sendromunda ve Leri-Weill diskondrosteozunda boy kısalığı ile ilişkilidir, ancak aynı zamanda çalışılan hasta kohortlarına bağlı olarak idiyopatik boy kısalığı vakalarının yüzde 15'i ile ilişkilidir(32–36). Turner Sendromu, bu sendromla ilişkili X kromozomunun sayısal veya yapısal anormallığı nedeniyle neredeyse her zaman bir SHOX geninin kaybı ile ilişkilidir (37).

Gonadal yetmezlik için, X kromozomunun (Xp) kısa kolunda kemik morfogenetik protein 15 (BMP15), X kromozomunun (Xq) uzun kolunda ise fragile X Messenger ribonükleoprotein (FMRP) kodlayan iki gen saptanmıştır (38). Buna göre, X kromozomunun uzun kolunun delesyonları, primer veya sekonder amenore olan normal boya sahip kadınlarda bildirilmiştir (39).

Bazı kardiyak defektler için, spesifik karyotipik anormalliklerle korelasyonlar, X kromozomunun kısa kolunda lokusları düşündürmektedir, ancak bu fenotipler henüz spesifik genlerle bağlantılı değildir (40,41). Bununla birlikte, bir çalışma, X kromozom geni TIMP1'in kaybı ile biküspid aort kapağı ve torasik aort anevrizması riskini artıran bir gen olan TIMP3 arasında sinerjik bir etkileşim olabileceğini düşündürmektedir (42).

TS fenotiplerinin gelişiminde diğer mekanizmalar da rol oynar. İmprinting, genetik materyalin *maternal* veya *paternal* kalıtımına bağlı olarak, farklı ekspresyonudur (43). Örneğin, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanan bir

çalışma, prepubertal beyin hacminin maternal X kromozomunun dozu ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir (44). *Imprinting* fenomeni, 45,X dişi ile 46,XX kadın arasındaki bazı farkları açıklayabilir. TS'nin bir fare modelini kullanarak, aortopati ile aort kapak malformasyonu üzerinde X'e bağlı bir ebeveyn etkisi arasında bir ilişki olduğuna dair ön kanıtlar vardır (45).

#### **2.1.4. Klinik Bulgular**

##### **2.1.4.1. Tipik Dismorfoloji**

TSli hastalarda çoğunlukla gözlenen bulgu kısa boylardır. Diğer anomaliler arasında ayırık meme başlarıyla karakterize "kalkan" göğüs, kısa ve yele boyun, cubitus valgus, önkol ve el bileğinin Madelung deformitesi bulunur. Yenidoğanlarda el ve ayakların konjenital lenfödemi, yele boyun, tırnak displazisi, yarık damak ve kısa dördüncü metakarpal ve/veya metatarsallar olabilir (5).

İşitme kaybı, hipotiroidizm ve karaciğer fonksiyon testi anormallikleri genellikle yaş ilerledikçe ortaya çıkar (46,47). Karaciğer enzimleri, yetişkin hastaların yaklaşık yüzde 35 ile 45'inde hafif derecede yüksektir.

TS ön tanısıyla izlenen bireylerde bulgular farklılık göstermektedir ve birçok dismorfik bulgu spesifik değildir. En sık görülen bulgular zamanla gelişebilir veya hiç görülmeyebilir. Bu fenotipik farklılığın sebebi konusunda tartışılan görüşlerden en çok "Genotip-Fenotip" ilişkisi üstünde durulmaktadır. Önceki çalışmalar, çocuklarda ve yetişkinlerde dismorfik belirtilerin prevalansı ile ilgili tutarsız sonuçlar göstermiştir (5,48–51). Hollanda'da yapılan ve 202 hastanın dahil olduğu bir çalışmada en sık görülen dismorfolojik bulgular düşük ense saç çizgisi (%53), yüksek damak (%52) ve çoklu pigmente nevüs (%51) olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada yaş grupları düzeyinde incelendiğinde erişkin yaş grubunda kısa boyun ve çoklu pigmente nevüs sık görülürken, pediatrik yaş grubunda ise yüksek damak, cubitus valgus ve kısa 4 metakarp veya metatars sık saptanmıştır (52). TS ile ilişkili daha yaygın anormalliklerin ayrıntılı listesi ve yaklaşık prevalansları gösterilmiştir. Tipik belirtileri olan bir kadında TS açısından ileri inceleme yapılması önerilmektedir (Tablo 1) (53).

Genotip-Fenotip arasındaki korelasyon üstünde tartışmalar devam ederken yapılan son çalışmalar monozomi X'in daha ciddi fenotipik bulgular ile seyrettiğini desteklemektedir. Mozaik karyotipte olan hastaların ise bulgularının daha hafif seyretmesi TS'nin tanımlanmasının zor olabileceği anlamına gelmektedir (52).

Tablo 1. Yaygın Görülen Anomalilerin Prevalans Dağılımları

|                                                | Özellik                                      | Görülme Sıklığı % |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------|
|                                                | Büyüme eksikliği ve azalmış yetişkin boyu    | 95-100            |
|                                                | Yaşamın ilk yılında yeterli gelişme olmaması | 50                |
|                                                | Glukoz intoleransı                           | 15-50             |
| <b>Endokrinopatiler</b>                        | Tip 1 DM                                     | ?                 |
|                                                | Tip 2 DM                                     | 10                |
|                                                | Tiroidit ve hipotiroidi                      | 15-30             |
|                                                | Hipertansiyon                                | 50                |
|                                                | Artmış karaciğer fonksiyon testleri          | 50-80             |
| <b>Gastrointestinal ve hepatik bozukluklar</b> | Çölyak hastalığı                             | 8                 |
|                                                | Inflamatuvar barsak hastalığı                | 2-3               |

|              |                               |    |
|--------------|-------------------------------|----|
| <b>Göz</b>   | Epikantus                     | 20 |
|              | Hipermetropi                  | 20 |
|              | Strabismus                    | 15 |
|              | Pitozis                       | 10 |
| <b>Kulak</b> | Orta kulak iltihabı           | 60 |
|              | İşitme problemleri            | 30 |
|              | Dış kulak yolu deformitesi    | 15 |
| <b>Ağız</b>  | Mikrognati                    | 60 |
|              | Yüksek damak                  | 35 |
|              | Anormal dental gelişim        | ?  |
| <b>Boyun</b> | Düşük saç çizgisi             | 40 |
|              | Yele boyun                    | 25 |
|              | Geniş ve kısa görünümlü boyun | 40 |
| <b>Göğüs</b> | Yelken göğüs                  | 30 |
|              | Meme başı ayrıklığı           | 5  |
|              | Armış cilt katlantı sayısı    | 30 |
|              | El ve ayak sırtı lenf ödemi   | 25 |

|                            |                                  |       |
|----------------------------|----------------------------------|-------|
| <b>Deri, tırnak ve saç</b> | Çoklu pigmente nevüs             | 25    |
|                            | Tırnak hipoplazi/displazisi      | 10    |
|                            | Vitiligo                         | 5     |
|                            | Alopesi                          | 5     |
| <b>İskelet</b>             | Kemik yaşı gecikmesi             | 85    |
|                            | Kemik mineral yoğunluğu azalması | 50-80 |
|                            | Cubitus valgus                   | 50    |
|                            | Kısa 4. metakarpal               | 35    |
|                            | Genu valgum                      | 35    |
|                            | Konjenital kalça çıkıklığı       | 20    |
|                            | Skolyoz                          | 10    |
|                            | Madelung deformitesi             | 5     |
| <b>Kalp</b>                | Biküspit aort kapağı             | 14-34 |
|                            | Aort koarktasyonu                | 7-14  |
|                            | Aortik dilatasyon / anevrizma    | 3-42  |
|                            | Atnalı böbrek                    | 10    |

|                                    |                                                                    |    |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Böbrek</b>                      | Renal pelvis,üreter ve damarların anormal pozisyonu / duplikasyonu | 15 |
|                                    | Renal aplazi                                                       | 3  |
| <b>Nörokognitif</b>                | Emosyonel immaturite                                               | 40 |
| <b>Ve<br/>psikososyal sorunlar</b> | Sözel olmayan öğrenme bozukluğu                                    | 40 |
|                                    | Psikolojik ve davranışsal problemler                               | 25 |

#### 2.1.4.2. Kısa Boy ve İskelet Anomalileri

Kısa boy, TS'li hastalarda en sık görülen özelliklerden biridir ve tedavi edilmediğinde normal popülasyondan yaklaşık 20 cm daha kısa oldukları gözlenmiştir (54). Tipik olarak görece daha küçük doğarlar ve ergenliğe kadar yaşlılarından daha yavaş büyümeleri ile gelişim patterni genel popülasyondan farklıdır. Bununla birlikte, büyüme hızı ergenlikten sonra artar. TS'li kızlar tipik olarak ergenlik döneminde büyüme hızında önemli bir düşüşe neden olan pubertal gelişim döneminden yoksundur (55).

BH sekresyonu normal olmasına rağmen, boy kısalığının nedenleri düşük seviyelerde serbest insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), artmış IGF-bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3) proteolizi, IGF-1 direnci ve östradiol eksikliği olarak bildirilmiştir (56). Bununla birlikte, X kromozomunun distal psödo-otozomal bölgesinde bulunan *short-stature homeobox-containing* (SHOX) geninin bir kopyasının yokluğunun esas olarak boy kısalığına neden olduğu düşünülmektedir (57,58).

*SHOX* geni TS'nin genetik mekanizmasını açıklayan en iyi tanımlanmış gendir. İnsanlarda Xp22.3 ve Yp11.3'te bulunur ve kemik morfogenetik dokularında yüksek oranda eksprese edilir (59). Bu nedenle *SHOX* haplo-yetmezliğinin TS'li hastalarda iskelet anomalilerinin ve boy kısalığının ana nedeni olduğu ileri sürülmektedir(60).

Kısa boy ve ekstremitte deformiteleri ile karakterize Langer Mezmolik Displazisi gibi daha ciddi iskelet deformasyonu sendromları da homozigot *SHOX* geni eksikliğinden kaynaklandığı gösterilmiştir (60). TS'li hastalarda gözlenen *SHOX* ile ilişkili diğer fenotipler arasında Madelung el bileği deformitesi, önkol valgusu, artmış oturma boyu-boy oranı, kısa dördüncü metakarp, yarı damak ve mikrognatı sayılabilir (61–63).

TS tanılı hastalar hedef boylarına ulaşmak ve metabolik sendromları düzenlemek için büyüme hormonu replasman tedavisine ihtiyaç duyarlar (64). Etkilenen çocuklarda rekombinant BH (rBH) tedavisi 1990'lardan beri kullanılmaktadır ve günümüzde tedavinin rutin bir parçasıdır (65). BH tedavisine yanıt veren TS'li olgularda yetişkin boyunu potansiyel olarak arttırdığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, BH tedavisinden sonra ortalama boyda 5-8 cm'lik bir artış bildirirken, bazı çalışmalar ise daha da büyük artışlar izlendiğini göstermiştir (53,66–68).

Türkiyede yapılan 12 merkezde takip edilen 110 olgunun dahil edildiği bir çalışmada rBH tedavisi almayan TS'li olguların final boylarının durumu incelendiğinde, ortalama erişkin boylarının  $141,6 \pm 7,0$  cm olduğu, popülasyon ortalamasına göre 18,4 cm, hedef boylarına göre 16,4 cm daha kısa oldukları saptanmıştır (69). Linglart ve ark.(70) BH ile erken tedavinin bir çok TS'li hastada boy açısından normal bir gelişim sağladığını göstermişlerdir. Benzer şekilde Ross ve ark.(71) da BH tedavisinin üç yıldan daha uzun süre kullanımı ile TS'li hastaların %62,3'ünde normal boy Z-skoru değerlerine erişilebildiğini bu nedenle erken tedavi başlamanın ve tedaviye devam edilmesinin önemini vurgulamışlardır (72).

Büyümeyi izlemek için, TS tanısı olan hastaların boyu, bu sendroma özgü büyüme eğrileri üzerinde değerlendirilmelidir (73,74) . TS'da yaygın olarak

kullanılan uluslararası büyüme çizelgesi Ranke ve ark. tarafından 1988 yılında hazırlanarak ulusal büyüme çizelgelerimiz ile hastaların takibinde kullanılmaktadır (75).

TS'li hastalarda genellikle ergenlik döneminde östrojen eksikliği nedeniyle azalmış kemik yoğunluğu ve gecikmiş kemik oluşumu gözlenmektedir (76,77). Osteopeni veya osteoporoz, kemik oluşumundaki problemler için ortak faktörler olarak tanımlanmaktadır (65,77–80). Kemik mineral yoğunluğu analizi ile değerlendirilen TS'li hastalarda veriler azalmış kemik yoğunluğu lehinedir (81,82).

TS'li hastaların %60'ında mikrognatı, epikantal kıvrım, yarık veya yüksek damak, düşük kulak çizgisi gibi yüz iskelet malformasyonları görülebilmektedir (83,84). Bazı araştırmacılar, bu malformasyonların *SHOX* geninin veya X kromozomunun PAR1 bölgesinde bulunan diğer genlerin ekspresyonunun azalmasıyla ilişkili olduğunu tahmin etmektedir (85,86).

TS'li hastalarda kronik veya tekrarlayan otitis media, az gelişmiş yarım daire kanalları ve kulak kepçesinin deformitesi nedeniyle işitme kaybı sık (% 63-70) görülür (83,87,88). Bu kaybın yüz ve kulakların kıkırdak ve kemik oluşumlarındaki fenotipik bozukluklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (64).

TS'li hastalarda anormal kemik oluşumu östrojen eksikliğinden kaynaklanabileceğinden, östrojen kullanılarak erken hormon replasman tedavisi (HRT) önerilir. Erken yaşta başlanan HRT grubundaki hastalar ileri dönemde incelendiğinde yüksek kemik yoğunluğu oluşumu gösterildi (89–91). HRT ayrıca uterus uzunluğunu ve KMY'yi (Kemik Mineral Yoğunluğu) arttırmada da etkilidir. Geç HRT uterus büyümesi ve kemik kütlesi kazanımı için etkili olsa da erken HRT yeterli kemik yoğunluğunun sağlanmasında çok daha etkilidir (92,93). Skolyoz ve/veya kifoz hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde gözlenmektedir (94,95).

Tablo 2. Kas- İskelet Sistemi Dismorfik Bulguları

|                              | <b>Anomali</b>                         | <b>Prevalans %</b> |
|------------------------------|----------------------------------------|--------------------|
| <b>Kraniofasiyal Anomali</b> | Retrognati ya da belirgin yüksek damak | 60                 |
| <b>Sternum</b>               | Kalkan Göğüs                           | 80                 |
|                              | Pectus Excavatum                       | 20                 |
| <b>Üst Ekstremité</b>        | Cubitus Valgus                         | 79                 |
|                              | Madelung deformitesi                   | 0-7                |
|                              | Distal radio-ulnar eşitsizlik          | 86                 |
|                              | Kısa 4. ve/veya 5. Metakarpal          | 23-42,35           |
| <b>Omurga</b>                | Kısa boyun                             | 87                 |
|                              | Skolyoz                                | 12-59              |
|                              | Kifoz                                  | 40-75              |
| <b>Alt Ekstremité</b>        | Üst/Alt segment oranında artış         | 97                 |
|                              | Genu valgum                            | 63-86              |
|                              | Anormal lokalize tibial tuberositas    | 46                 |
|                              | Hipertrofik medial femoral kondil      | 54                 |
| <b>Ayak</b>                  | Ayak baş parmakta hiperekstansiyon     | 78                 |
|                              | Taraklı ayak                           | 31                 |
|                              | Düz taban                              | 31                 |

#### 2.1.4.3. Ovaryen Yetmezlik ve Pubertal Gelişim

TS'li hastaların tamamında izlenen hipergonadotropik hipogonadizm sendromunun karakteristik bulgularındandır. Bunun sebep olduğu over yetmezliği (TS'li kadınların yaklaşık %95'ini etkilemektedir) primer veya sekonder amenore ve infertiliteye yol açmaktadır (96–98). Düşük spontan gebelik oranlarına rağmen infertilite hala TS'nin en sık görülen semptomlarından biridir (99–101).

TS'de overler karakteristik olarak folikül içermeyen az miktarda bağ dokusundan veya sadece birkaç atretik folikülden ("çizgi gonadlar") oluşur. Bununla birlikte, over disfonksiyonunun derecesi oldukça değişkendir. Bazı hastalarda over hiç fonksiyon göstermezken, bazı vakalarda spontan menarş sonrası normal menarş devam edebilmektedir (102).

Reynaud ve ark. tarafından 10 düşükle sonuçlanan fetüs üzerindeki incelemesinde genital sırt bölgesindeki germ hücrelerinin sayısının, 12 haftalık gebeliğe kadar kontrol grubundakine benzer olduğu ve TS'li fetüslerde primordial germ hücrelerinin normal göçünü devam ettirdiğini saptamışlardır (103). Bununla birlikte 45,X karyotipindeki fetüslerde 18.gebelik haftasında germ hücrelerinin nadiren tespit edildiği , 25. Haftada ise tamamen kaybolduğu gözlenmiştir. Ayrıca, 45,X TS'li fetüslarda primordiyal ve antral foliküller bulunmazken mozaizizimli TS'li fetüslarda bulunabileceği saptanmıştır (103).

TS'li vakaların %5-20'si, spontan menarşa izin verecek kadar overlerinde folikül bulundurur. Mozaik karyotipi olan veya spontan ergenlik yaşayan bireyler ise bir veya her iki overde foliküllere sahiptir (97). Bu kişilerin daha az etkilendiği ve karyotip her zaman fenotipi öngörmese de spontan menstrüasyon ve gebelik yaşama olasılıklarının yüksek olduğu gösterilmiştir (104–106).

Cinsiyet hormonu seviyelerindeki dengesizlik, TS'li hastaların fertilitesi üzerinde önemli rol oynamaktadır. TS'li kadınlar, normal bir karyotipe sahip olanlara göre, folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) ve östron sülfat seviyelerinde normal aralığın iki katına kadar bir artış göstermektedir (107).

Pubertal dönemde saptanan yüksek FSH ve LH seviyeleri, azalmış over fonksiyonu ile bağlantılıdır (108). Bununla birlikte, normal bir FSH'nin Turner sendromu olasılığını dışlamadığına dikkat etmek önemlidir. Anti-müllerian hormon (AMH) ölçümü, gelişebilecek ovaryen yetmezliğinin bir belirteci olarak FSH'den daha duyarlı olabilir (109).

TS'li kadınlarda normal menarş nadir olmasına rağmen, puberteye girmiş ve menstruel siklus tariflense bile, açıklanamayan kısa boylu herhangi bir olguda Turner sendromu olasılığı hala göz önünde bulundurulmalıdır. 12 yaşın üzerindeki Turner sendromlu 522 hastanın retrospektif bir çalışmasında, vakalardan 84'ünün ( yüzde 16) ortalama 13.2 yaşında spontan menarşa sahip olduğu bulunmuştur (110). Sitogenetik olarak kanıtlanmış Turner sendromlu 276 yetişkinin ikinci bir retrospektif çalışmasında, beş kadının yüksek dereceli monozomiye rağmen spontan puberte ve spontan gebelikleri olduğu izlenmiştir (111).

TS ayrıca uterusun yapısında ve işlevinde anormalliklere neden olabilir, döllenmiş yumurtaların implantasyonunu ve büyümesini etkileyebilir. TS'li kişilerin sadece dörtte biri boyut ve şekil olarak tamamen gelişmiş bir uterusu sahipken, diğerlerinin çoğu biraz daha küçük bir uterusu sahiptir; yaklaşık üçte biri ise uterusun olgunlaşmamış formuna sahiptir (112).

TS'li hastalar arasında gebelik nadirdir ve düşük, ölü doğum ve doğum komplikasyonları riski yüksektir (113). TS'li hastaların sadece %2-5'i kendiliğinden gebe kalır ve TS'li hastaların yaklaşık %3.8'inin bir veya daha fazla canlı doğan çocuğu bulunmaktadır (98,114). TS'li hastalarda hem doğal hem de tıbbi yardımla oluşan gebelikler, sağlıklı kadınlarda olanlardan daha yüksek olumsuz maternal ve fetal sonuç riskine sahiptir. Örneğin, TS'li kadınların %23-50'sinde konjenital kalp hastalığı vardır ve gebelik kalp debisinde %50'lik bir artışa neden olur ve bu da TS'li

hastaları aort diseksiyonuna veya rüptürüne duyarlı hale getirir. Sonuç olarak, TS'li hastalar için hamilelik sırasında ölüm riski %2'ye kadar ulaşabilir (115,116).

#### **2.1.4.4. Kardiyovasküler Problemler**

Kardiyovasküler hastalık, TS'li kadınlar için en ciddi sağlık sorunudur ve etkilenen bireyler için artan ölüm oranlarının önemli ölçüde sebeplerindendir (117,118). Konjenital ve edinsel kalp hastalıkları ve kardiyovasküler problemler, TS'li hastalarda önde gelen ölüm nedenidir ve vakaların yaklaşık %25-50'sini etkiler. 45,X karyotipli kişilerde diğer TS varyantlarına göre daha yüksek bir insidansa sahiptir (119).

TS'li hastalarda kardiyovasküler malformasyonların prevalansı çalışmalar arasında değişmektedir. Kardiyak MRG, özellikle kapak hastalığı içeren kardiyovasküler defektlerin ve aynı zamanda sistemik veya pulmoner venöz dönüş anormalliklerin saptanması için de ekokardiyografiden daha duyarlıdır (120). Farklı çalışmalarda prevalanslar arasındaki değişkenliğin diğer bir nedeni ise farklı yaş gruplarında incelenen popülasyonun mozaiklik derecesinden kaynaklanmaktadır. Örnek olarak, kardiyovasküler malformasyonların prevalansı, mozaik kromozomal bileşeni olanlarda (45,X / 46,XX) %11 iken , 45,X'i olanlarda daha yüksek (%38) saptanmıştır (121).

TS olgularının %30'una varan oranlarda görülen biküspid aort kapağı (BAV), genel popülasyonda %1-2'lik bir insidansa kıyasla en sık görülen konjenital malformasyondur (122,123). TS'de, özellikle BAV olan hastalarda birçok koroner arter anomali türü bildirilmiştir (124,125). TS ve aort ark anomalileri olan hastalar da TS'li hastaların %1-2'sinde ortaya çıkan ve aort diseksiyonu riskini artırabilecek olan aort dilatasyonu gelişme riski altındadır (126) . Miyabara ve ark., tarafından yapılan 45,X karyotipli 20 haftalık fetüs otopsis çalışmasında aort arkının duvarının normalden çok daha ince olduğunu ve aorttaki düz kas hücrelerinin ve elastik liflerin sayısının önemli ölçüde azaldığını buldular (127).

Aort diseksiyonu veya rüptürü riski, tipik olarak in vitro fertilizasyon (IVF) yoluyla elde edilen hamilelik sırasında özellikle daha yüksektir. Hamilelik sırasında ölüm riski %2 kadar yüksek olabilir (128). Artmış risk, gebeliğe bağlı aort değişiklikleri nedeniyle doğum sonrası dönemde de devam eder. Bu nedenle, hamilelik öncesinde Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) ve TS uzmanları tarafından önerildiği üzere, bu olguların kardiyovasküler ve böbrek fonksiyonlarına özellikle dikkat ederek tam bir tıbbi değerlendirmeye tabi tutulmaları gerekmektedir (129).

TS'nin neden olduğu kardiyovasküler problemler arasında erken başlangıçlı hipertansiyon, iskemi ve inme bulunmaktadır. Hipertansiyon, TS'li hastalarda, özellikle çocuklarda ve ergenlerde, yaklaşık %21-40 oranında görülme sıklığıyla oldukça yaygındır (130).

TS'li 62 hastadan oluşan ve yaş aralığının 5-22 olduğu bir seride yüzde 30 hastada hafif hipertansiyon saptanırken %50'sinin 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinde anormal kan basıncı profili bulunmuştur (131). Turner sendromlu 102 kadın (yaş aralığı 18-62 yıl) üzerinde yapılan bir çalışmada, hipertansiyonun başlangıcı, ilerlemesi ve tedavisi, 12 yıllık bir süre boyunca 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri kullanılarak incelenmiştir. Sistolik ve diyastolik kan basıncı ve nabız basıncı yaşla birlikte önemli ölçüde artmıştır (132).

TS'li hastalarda en sık görülen aritmi supraventriküler taşikardidir. Diğer aritmi tipleri ise atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ve sinüs bradikardisidir. Taşikardi TS'li hastalarda sık görülen bir olgu olmasına rağmen, bradikardi nadiren görülür (133,134). TS'li hastalarda artmış kardiyak aritmi riskinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamış olsa da aort darlığı ve biküspit aortik valv gibi yapısal anormallikler kan akışında değişikliklere ve kalp kası üzerinde stresin artmasına neden olduğu bilinmektedir. TS'li hastalar ayrıca normal kadınlardan daha uzun QT aralıklarına sahiptir, bu da taşikardi ile ilişkili olabilir (135).

#### **2.1.4.5. Renal Problemler**

Böbrek anomalileri, TS'li hastalarda sık görülür ve prevalansı %33-70 arasındadır. İdrar regürjitasyonuna neden olan anormal üreter yapısı, at nalı böbrek (böbrek füzyonu), böbrek aplazisi, çift toplayıcı sistem, tek taraflı böbrek ve böbrekte silia ve kist oluşumu gibi böbrek ve idrar yolu anomalilerini içerir (53,57,136,137). TS'li hastaların %20-45'inde görülen at nalı böbrek en sık bildirilen böbrek anomalisidir. Genel popülasyonun ise %3'ünden daha azında görülür (138). Böbrek anomalilerini tanımlamak için, TS tanısı alan hastalar renal ultrasonografi ile detaylı incelenmelidir.

#### **2.1.4.6. Karaciğer Problemleri**

TS'li kadınlarda karaciğer enzimlerinin yükselmesi genellikle rutin araştırmalarda tespit edilir ve başvuruda asemptomatik izlenir. Artmış karaciğer fonksiyon testleri, Turner sendromlu kadınlarda, kontrol grubuna kıyasla yaygın olduğu gösterilmiştir (139). Yapılan epidemiyolojik bir çalışma, karaciğer sirozunun göreceli riskinde altı kat artış olduğunu ortaya koymuştur (118) ve TS'li kadınlarda yapılan karaciğer biyopsilerinde siroz da dahil olmak üzere çeşitli ciddi patolojiler bildirilmiştir (140). Yüksek kolesterol düzeyleri ve yüksek VKİ olan olguların daha yüksek GGT değerleri olduğu gözlenmiştir. Hepatik lipid depolanmasının spesifik bir anormalliği yansıttığı düşünülmektedir. Bu bağlamda, manyetik rezonans görüntüleme ile belirlenen intrahepatosellüler lipidlerin, TS'li kadınlarda arttığı da gösterilmiştir (141).

TS'de karaciğer disfonksiyonunun patogenezi net olmamakla birlikte, çeşitli faktörlerin katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Obezitenin karaciğer fonksiyon testleri üzerinde olumsuz etkileri izlenirken (142) hormon replasman tedavisi (HRT) yararlı bir etkiye sahiptir (143,144). Östrojenin hepatoprotektif rolünün potansiyel mekanizmaları arasında anti-enflamatuar etkiler, lipid peroksidasyonunun baskılanması ile oksidatif stresten korunma ve apoptozun önlenmesi sayılabilir (145).

#### **2.1.4.7. Metabolik Sendromlar ve Diyabet**

TS'li hastalar metabolik sendromlar için risk altındadır. Yapılan çalışmalar insülin direncinin TS'li kızlarda erken bir metabolik problem olarak ortaya çıktığını göstermiştir (146). Ek olarak, bu vakalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, santral obezite, Tip 2 DM ve dislipidemi sıklığının arttığı bildirilmiştir (147) .

TS'li genç erişkinlerde tip 2 DM prevalansı genel popülasyonla kıyaslandığında %5-25 arasında arttığı gözlenmiştir (147–149). Hastalar ayrıca insülin sekresyonunda bozulma eğilimindedir (150,151). Yapılan çalışmalar büyüme hormonu ile tedavinin abdominal yağlanmayı azalttığını ve glukoz toleransını arttırdığını ortaya koymuştur (152).

#### **2.1.4.8. Otoimmünite**

TS, otoimmün bozukluklar, özellikle otoimmün tiroid hastalığı, çölyak hastalığı ve IBH riskinin artmasıyla ilişkilidir (153). Bu risk, genel kadın popülasyonu ile kıyaslandığında yaklaşık iki kat daha yüksektir (154–157) .

Otoimmün tiroid hastalığı prevalansı yaş ilerledikçe artmaktadır. Yaşamın ilk dört yılında nadirdir. Çocukluk dönemi ve adölesan yaş grubu üzerinde yapılan bir çalışmada (ortalama yaş 11.4 yıl), %16'ya yakın hastada hipotiroidizm saptanırken, % 24'ünde pozitif tiroid antikorları izlendi (158). Prevalansı yetişkinlik döneminde daha da yükselmektedir. Turner sendromlu kadınlarda otoimmün hastalıkların sıklığını (n = 244) normal karyotipteki (46,XX) (n = 457) primer ovaryan yetmezlikli vakalarla karşılaştıran prospektif bir çalışmada, otoimmün hipotiroidizm, primer ovaryan yetmezlikli kadınlarda yüzde 15 saptanırken TS'li kadınların yüzde 37'sinde gözlenmiştir.

Çölyak Hastalığı üzerine yapılan çalışmalarda ise prevalansının %4.5 ile artmış olup, hastalık riskinin normal popülasyona göre 2-5 kat fazla olduğu gösterilmiştir (159). Özellikle histolojik tutulum gösterilememiş antikor pozitifliği

olan bu hastaların çölyak hastalığının klinik bulguları açısından yakın izlemi gereklidir (160). Turner sendromlu hastaların periyodik olarak 4 yaşından itibaren 2-5 yıl aralar ile çölyak hastalığı açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (161).

#### **2.1.4.9. Oftalmolojik Problemler**

Oküler anormallikler TS'li hastalar arasında yaygındır (162). Vaka serilerinde hipermetropi (yüzde 40), myopi (yüzde 13), şaşılık (yüzde 15-30), ambliyopi (yüzde >15), epikantal kıvrımlar (yüzde 10-45), ptozis (yüzde 10-30), hipertelorizm (yüzde 10) ve kırmızı-yeşil renk körlüğü (yüzde 8-10) olarak kaydedilmiştir(163–165).

#### **2.1.4.10. İşitme Problemleri**

Konjenital kraniyofasiyal anomaliler ve östaki tüplerindeki problemlerin bir sonucu olarak orta kulağın yetersiz ventilasyonu TS'li hastaların orta kulak iltihabına yatkınlığını artırır (19). Stockholm'de Anderson ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmada 79 TS vakasını incelenmiş, hastalardaki kulak enfeksiyonlarının çoğunlukla 10 yaştan önce oluştuğuna, vakaların %8'inde kronik süpüratif otitis media gelişerek puberte ve sonrasına dek devam ettiğine işaret etmişlerdir. Ek olarak vakaların % 68'inde işitme kaybı saptandığını, 51 vakada sensorinöral tipte, 17 vakada ise iletim tipi veya mikst tipte olduğunu, sensorinöral kaybı olan hastalarda odyogramda hemen tümünde 0.5-2 KHz arasında, büyüklüğü 20-75 dB arasında değişen frekans değişikliklerinin izlendiğini belirtmişlerdir (166).

Mozaizm gösteren hastalarda işitme problemleri daha az görülmektedir. Stenberg ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 56 TS tanılı vaka araştırılmış ve bunların %58'inde sensorinöral tip işitme kaybı tespit etmişlerdir. Mosaizm gösteren hastalarda oran yine daha azdır (167). 45, X veya izokromozom X olan hastalarda işitme kaybı daha ciddidir (19).

#### **2.1.4.11. Dermatolojik Problemler**

TS'li kadınlar, pigmente nevüs, sedef hastalığı, alopesi areata ve cerrahi girişimler sonrası keloid oluşumu gibi bazı deri patolojilerine eğilimlidir(168). Pigmente nevüslerin karyotipten bağımsız olarak hastaların %27'sinde mevcut olduğu ve büyüme hormonu replasmanı ile artış gösterdiği bildirilmiştir (169). Yapılan çalışmalar, keloid oluşumu için artmış risk olduğunu göstermektedir (9). 92 hastada yapılan bir çalışmada ameliyat geçirdikten sonra bu vakaların yüzde 5.4'ünde hipertrofik skar ve keloid oluşumunun geliştiği bildirilmiştir (9,170).

#### **2.1.4.12. Nörolojik ve Psikososyal Problemler**

Görünür beyin anormallikleri belirgin olmamakla birlikte, yapısal, elektrofizyolojik, bilişsel ve psikososyal çalışmalar TS'li hastalar ile normal kontrol arasında farklılıklar bildirmiştir. Reiss ve ark.(171) TS'li kadınların beyin yapısının, aynı yaştaki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklılıkların ayırt edilebileceğini öngörmüştür. Diğer bazı çalışmalar da TS'li hastaların az miktarda serebral hemisfere ve artmış beyin omurilik sıvısı hacmine ve dördüncü ventriküle sahip olduğunu ileri sürmüştür (172).

Cutter ve ark.(173), maternal X kromozomu olan TS'li bir hastanın, kaudat çekirdeğindeki gri cevher hacminde anlamlı bir azalma gösterdiğini, temporal loblarda iki taraflı olarak genişleyen beyaz cevher hacminin posterior talamusa uzandığını bildirmiştir.

TS'li hastaların beynindeki yapısal farklılıklar bilişsel davranışçı alanla ilişkilendirilebilir. TS'ye genellikle mental retardasyon eşlik etmemektedir. Bununla birlikte TS'li çok sayıda hastada görsel-uzaysal algıdaki eksiklikler izlenirken, sözel ve kavrama problemleri seyrek olarak gözlenmiştir (174,175). TS'li hastalarda matematiksel yetenek ve görsel uzaysal duyu kaybı gösterilen birkaç vaka bildirilmiştir. Bu sonuçlar, sağ intraparietal sulkustaki azalmış gri cevherin, TS'li hastalarda spatiotemporal kayıpla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (176–179). Pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılarak yapılan fonksiyonel

nörogörüntüleme çalışmaları, TS'li hastaların beyninin parietal ve oksipital bölgelerinde glikoz metabolizmasında bir azalma olduğunu ve olası parietal hipometabolizma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (180,181).

TS'li hastalarda zekâ genellikle normaldir. Bununla birlikte Kuntsi ve ark.(182) tarafından ring- X karyotipine sahip TS'li hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ileri derece mental gerilik ve yapısal beyin anormalliği riski saptanmıştır.

### **2.1.5. Tanı**

TS doğum öncesi testler sırasında tesadüfen teşhis edilebilir. Daha yaygın olarak, karakteristik klinik özelliklere dayanarak postnatal olarak şüphelenilir. Tanı karyotip analizi ile doğrulanır. Hızlı tanı, boy kısalığının etkili tedavisi de dahil olmak üzere komorbiditelerin yönetimine izin vermek için önemlidir (183).

İlk adım, genellikle periferik kan mononükleer hücrelerini kullanan bir karyotip analizidir. Mozaisizmi tespit etmek için, Amerikan Tıbbi Genetik Koleji (ACMG) tarafından önerildiği gibi, metafazda en az 30 hücre sayılmalıdır. Turner sendromunda mozaisizmin tanımlanmasındaki başarı kullanılan yöntemle göre farklılık göstermektedir. Geleneksel sitogenetik tekniklerle yüzde 34 saptama izlenirken, floresan in situ hibridizasyon (FISH) teknikleriyle bu oran yüzde 60'a, ters transkriptaz polimeraz-zincir reaksiyonu (PCR) tahlillerinin kullanıldığı bir çalışmada ise yüzde 74'e çıkmaktadır (184).

Turner sendromu klinik şüphesi güçlü olan bir hastada ilk karyotip normalse, cilt dokusu (fibroblastlar), mesane epitel hücreleri veya bukkal mukoza hücreleri gibi farklı bir doku kullanılarak ikinci bir karyotip yapılmalıdır. Bunun nedeni, klinik gerekçelerle Turner sendromuna sahip olduğundan şüphelenilen fakat normal bir periferik kan lenfosit karyotipi (46,XX) saptanan, ancak cilt fibroblastlarının analizinde 45,X karyotipine sahip olduğu öğrenilen vaka raporlarının olmasıdır (185).

## 2.1.6. Tedavi

### 2.1.6.1. BH Tedavisi

TS'li hastalar için birincil tedavi, yetişkin boylarını en üst düzeye çıkarmak ve vücut kompozisyonunu iyileştirmek için kullanılan büyüme hormonudur. BH'nin Turner sendromlu hastaların boyunu arttırmada etkili olduğu gösterilmiş olsa da doz ve tedavinin başlangıç zamanı gibi değişkenler etkinliği azaltabilir (186).

rBH tedavisi, TS'li bir hastada, genellikle iki ile beş yaş arasında boyunun <5p olması durumunda başlatılmalıdır (53,133,187). Hastayı izleyen hekim hedef boy ve beklenen hedef boy büyüme eğrisine dayanarak büyümeyi takip etmelidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, tipik bir büyüme hormonu başlangıç dozu, günde bir kez deri altı enjeksiyonu ile verilen yaklaşık 50 mcg/kg/gün'dür (0.35 ila 0.375 mg / kg / hafta). TS'li hastalar tipik olarak büyüme hormonu eksikliği olan hastalara kıyasla biraz daha yüksek dozlarda (67 mcg/kg/gün'e kadar) büyüme hormonu ile tedavi edilir. Bu doz şeması vücut ağırlığına dayandığından, çocuk fazla kiloluysa büyüme hormonu dozu aşırı olabilir. Bu sorunu önlemek için, insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) serum konsantrasyonlarını en az yılda bir kez ölçülmesi önerilmektedir. Büyüme hormonu tedavisi, kemik yaşı 13.5 ile 14 yılı geçmesi veya yıllık büyüme hızı 2 cm/yıl'ın altına düşmesi durumunda kesilebilir. Büyüme plaklarının kapanması ve pubertenin tamamlanmasından sonra rBH tedavisinin devamı önerilmemektedir (53).

rBH'nin genç yaşta (dört ile altı yaş) başlatılması genellikle normal yetişkin boyuna ulaşılmasına olanak sağlar. Büyüme hormonu tedavisine doz yanıtını araştıran TS'li 68 olguyla (ortalama yaş altı ila yedi yıl arasında) yapılan çalışmada vakalara rastgele olacak şekilde üç farklı büyüme hormonu rejimi verildi. 45 mcg / kg / gün'den başlanarak, bazı gruplara tedavinin ilk birkaç yılında yaklaşık 90 mcg / kg / güne kadar dozlar yükseltildi (68). 60 katılımcının uzun süreli takibinde, yüzde 83'ü normal bir yetişkin boyuna ulaştığı gösterildi (67).

Büyüme hormonu tedavisine erken başlanmasının etkileri, dokuz ay ile dört yaş arasında olan TS'li 88 olguda prospektif, randomize kontrollü klinik bir çalışmayla incelendi (187). Çalışmadaki hastaların bir kısmı büyüme hormonu (50

mcg / kg / gün; n = 45) ile tedavi edilirken diğer gruba iki yıl boyunca tedavi verilmedi (n = 43). Çalışma sonunda gruplar arası fark  $1.6 \pm 0.6$  SD ( $p < 0.0001$ ) olarak saptandı. Bu çalışma, erken büyüme hormonu tedavisinin büyüme başarısızlığını düzeltebileceğini ve TS'li bebeklerde ve küçük çocuklarda boyu normalleştirebileceğini doğruladı. Fakat bu hastaların uzun süreli takipleri, daha önce tedavi edilen kızların çocukluk boyunca daha uzun boylu olmasına rağmen, final boylarının, tedavisine daha sonra başlananlardan (ilk kontrol grubu) anlamlı olarak farklı olmadığını göstermiştir (188). Uzun kemik büyümesi üzerindeki etkisinin yanında, büyüme hormonu tedavisinin vücut kompozisyonu üzerinde yararlı etkileri olduğu düşünülmektedir. Turner sendromlu vakaların kesitsel bir çalışmasında, büyüme hormonu tedavisinin yağsız vücut kütleini arttırdığı ve total vücut yağını azalttığı gösterilmiştir (189).

Şiddetli boy kısalığı (<5 persentil) olan 10 ile 12 yaş arası kızlarda yüksek doz büyüme hormonu tedavisi (67 mcg / kg / gün'e kadar) ile pubertal indüksiyonun geciktirilmesi önerilmektedir (53). Pubertal indüksiyonun geciktirilmesi, östradiol tarafından tetiklenen epifizlerin füzyonunu geciktirerek bazı bireylerde boy sonucunu iyileştirebilmektedir. Bu yaklaşımın tercih edilmesi durumunda, büyüme hormonu ile monoterapiye devam edilir ve standart 11 ile 12 yaş yerine 14 yaşına yakın bir zamanda östradiol başlanması önerilmektedir. Bu yaklaşım, epifizler kaynaşmadan önce ek büyümeye izin vermektedir. Bununla birlikte, gecikmiş pubertal indüksiyonun, en iyi ihtimalle, yetişkin boyu üzerinde hafif bir etkisi olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalar, pubertal indüksiyonun 12 ile 14 yaş arasında geciktirilmesinin, yetişkin boyunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan 2.7 cm'lik bir artışla ilişkili olduğunu göstermektedir (55,190).

TS tanısı ve dolayısıyla BH tedavisinin başlatılması gecikirse ve / veya yetişkin boy sonucunun tek başına standart BH dozu ile yeterli seviyede olmaması muhtemelse, 10 yaşından itibaren 0,03mg/kg/gün oksandrolon ile eşzamanlı tedavi önerilmektedir (53). Anabolik bir steroid olan Oxandrolon, büyüme hormonu ile kombinasyon halinde, TS'li kızlarda boy hızını arttırmaktadır. Androjenik etkileri sayesinde, protein sentezini, yağsız vücut kütleini ve kemik mineral yoğunluğunu artırır. Randomize bir çalışmada, 9 ile 10 yaşlarında büyüme hormonu tedavisine

oksandrolon eklendiğinde ve en fazla 0,05mg/kg/güne titre edildiğinde, yetişkin boyunu tek başına büyüme hormonuna kıyasla 4,1 cm arttırdığı gözlenmiştir (190). Oksandrolon ve büyüme hormonunu tek başına büyüme hormonu ile karşılaştıran diğer çalışmalar, yardımcı oksandrolon lehine ortalama 2.7 cm'lik bir fark göstermektedir (191).

#### **2.1.6.2. Pubertal İndüksiyon**

Pubertal gelişim çocukluk ve ergenlik dönemi boyunca tekrarlayan fizik muayenelerle değerlendirilmelidir. Östradiol replasman tedavisine genellikle 11 ile 12 yaşları arasında meme gelişimine dair bir kanıt yoksa başlanmalıdır (192). Ek olarak, ovaryen yetmezliği tespit etmek ve östradiol replasman ihtiyacını tahmin etmek için 10 veya 11 yaşlarındaki serum folikül uyarıcı hormonu (FSH) ve AMH ölçülmelidir. AMH, prepubertal foliküler gelişimin oldukça hassas bir belirteçidir ve çocukluk çağı boyunca over fonksiyonunu değerlendirmede kullanılmaktadır (109). Yapılan bir çalışmada, serum AMH'si tüm TS'li hastaların yüzde 22'sinde (45,X'te yüzde 10'a karşı 45,X / 46,XX'te %77 saptanmıştır ve bu serum AMH konsantrasyonlarına sahip olan vakaların spontan ergenlik (olasılık oranı 19.3) ve menarş (olasılık oranı 47.6) yaşama olasılığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (109,193). Ek çalışmalar, AMH konsantrasyonlarının karyotip, spontan pubertal gelişimin varlığı ve TS'li kızlarda hem LH hem de FSH seviyeleri ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır(194).

TS'li prepubertal kızlar sağlıklı kızlardan daha yüksek FSH değerlerine sahip olma eğiliminde olsalar da özellikle FSH sağlıklı çocuklarda yaşa göre değiştiğinden, değerlendirmede tek başına yeterli olmamaktadır (108). FSH konsantrasyonları, mozaik Turner olan vakalara kıyasla 45,X karyotipli hastalarda daha yüksek olma eğilimindedir. Over yetmezliği olan olgularda, LH ve FSH seviyeleri doğumdan sonra yükselir (mini puberte) ve çocukluk döneminin ortalarına doğru azalır, ancak peripubertal yılda tekrar yükselir (108,195).

TS'li hemen hemen tüm olguların eksojen östradiol ile takviyeye ihtiyacı vardır. Spontan pubertesi olmasına rağmen sonradan ovaryen yetmezlik geliştiren TS'li vakaların %15-20'sinin de ileriki dönemlerde HRT ihtiyacı olduğu gösterilmiştir (110). HRT'nin amacı, ergenliğin normal ilerlemesini taklit etmek ve minimum riskle büyüme potansiyelini en üst düzeye çıkarmaktır. Daha sonra, siklik uterus kanamasını indüklemek ve endometrial hiperplaziyi önlemek için rejime siklik progestinler eklenmektedir.

Östradiol tedavisi genellikle gonadotropinler yükselmişse veya AMH düşükse 11 ile 12 yaşları arasında başlatılmalıdır. Bu yaşlarda düşük doz östradiol ile tedaviye başlamak, yetişkin boyunu azaltmadan normal bir ergenlik zamanlamasına ve hızına izin verir (192). HRT genellikle yetişkin replasman dozunun onda biri ile sekizde biri arasındaki dozlarda başlar. Doz, iki ile üç yıllık bir süre boyunca yetişkin dozuna ulaşılan kadar normal pubertal progresyonu simüle etmek için yaklaşık altı aylık aralıklarla kademeli olarak arttırılır(53,133).

Oral ve transdermal östradioller karşılaştıran çalışmalar, metabolik yanıtlar benzer olmasına rağmen, oral preparatlarla daha az fizyolojik östrojen elde edildiğini göstermektedir (196,197).

Kontrolsüz hipertansiyonu veya venöz tromboemboli için risk faktörleri olan kadınlar, östrojen-progestin kontraseptifleri yerine daha düşük östradiol replasman dozları almalıdır. Tedavi klinik duruma bağlı olarak en iyi şekilde bireyselleştirilir, ancak amaç öncelikle tromboembolik olaylar için daha düşük risk nedeniyle transdermal preparatları kullanmaya çalışmak olmalıdır. Birçok gözlemsel çalışmanın meta-analizine dayanarak, oral östrojenlerle tedavi edilen kadınlar, transdermal östradiol ile tedavi edilenlere kıyasla tromboembolik olaylar için iki kat daha fazla riske sahiptir(198). Ek olarak, büyük bir prospektif çalışma, transdermal östradiolün tromboembolizm için göreceli riski artırmadığını doğrulamıştır (199).

HRT seksüel gelişimi etkili bir şekilde indükler ve korur. Uterus uzunluğunu ve hacmini iyileştirir. Ek olarak, östrojen tedavisi, büyüme hormonu tedavisi ile kombine edildiğinde büyüme ve final boy sonucuna katkıda bulunur (67,200,201). Kemik mineralizasyonunu ve kemik kütlesini iyileştirir (202). TS'li kadınlarda

östrojen replasman tedavisinin kardiyovasküler ve kemik sağlığı üzerindeki uzun vadeli etkileri üzerine 25 ayrı merkezde 771 vakayla yapılan bir meta-analizde, hormon replasman tedavisinin, uygulama yolundan bağımsız olarak KMY (kemik mineral yoğunluğu) arttırdığını göstermiştir (203).

Erken başlanan ve doğru oranda tutarlı şekilde devam edilen östradiol replasmanı, lipit profilindeki iyileşme ve azalmış aort kapak sertliği ile kardiyovasküler sonuçlar üzerinde de faydalar sağlamaktadır (150,204). Ayrıca karaciğer fonksiyon testleri üzerinde de olumlu etkiye sahiptir (143).

Ek olarak, ön kanıtlar gonadal hormon replasmanının bilişsel işlev ve öğrenme güçlüğü üzerinde yararlı etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Turner sendromlu yedi ile dokuz yaş arası kızlar üzerinde yapılan bir çalışmada, düşük dozda etinil östradiol (25 ng / kg / gün), plasebo ile karşılaştırıldığında sözel ve sözel olmayan hafızayı geliştirmiştir (205).

TS'li vakalarda HRT ile uzun süreli karşılanmamış östrojen ile ilişkili endometriyal kanser riski mevcuttur. Bu nedenle kırımla kanaması meydana geldiğinde veya 2 yıllık östrojen tedavisinden sonra progestin tedaviye eklenmelidir (53).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Etik Kurul Onayı**

“Turner Sendromu Tanılı Hastaların Klinik ve Demografik Özelliklerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi” konulu bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulunun 28.12.2022 tarih ve 2022/42-06 sayılı kararı (EK-1) ile uygun bulunmuştur.

#### **3.2. Araştırmanın Tipi**

Bu çalışma TS tanılı hastaların demografik, klinik, laboratuvar, genetik ve büyüme hormon tedavisine yanıtlarını değerlendirmeyi amaçlayan retrospektif tanımlayıcı bir çalışma niteliğindedir.

#### **3.3. Araştırma Yeri ve Zamanı**

Bu arşiv taraması Ocak 2022 – Temmuz 2022 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı’nda gerçekleştirilmiştir.

#### **3.4. Araştırma Evreni ve Örneklemi**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı’nda TS tanısı ile takip edilen hastalar bu klinik araştırmanın evrenini oluşturmaktadır. Araştırmanın örneklemi Ocak 2010 – Ocak 2022 yılları arasında TS tanısı ile takip edilen 0-18 yaş arası hasta grubu oluşturmaktadır. Çalışmaya en az bir yıllık klinik izlemi olan hastalar dahil edilmiştir.

### 3.4.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda verilmiştir.

1. Karyotip ile tanısı doğrulanmış TS tanısı ile en az bir yıllık klinik izleme sahip olması
2. 0 – 18 yaş aralığında olmak

### 3.4.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıda verilmiştir.

1. Karyotip analizi olmayan olgular (klinik şüphe)
2. Karyotip ile tanısı doğrulanmış izlem süresi bir yıldan az olan hastalar

### 3.5. Verilerin Toplanması

Çalışmada yer alan hastalara ait demografik ve klinik bilgiler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nın arşivinde yer alan dosya kayıtlarından elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların dosya kayıtları incelenerek ilk başvuruda ki demografik özellikleri (başvuru yaşı, başvuru şikayeti, hedef boyu v.b), antropometrik ölçümleri/fizik muayeneleri, eşlik eden dismorfolojik bulgular (Turner fenotipine özgü klinik bulgular) ve anomaliler (kardiyovasküler, renal patolojiler v.b) ve otoimmün hastalıklar, büyüme hormon ve pubertal indüksiyon (östrojen ve progesteron) tedavi başlangıç yaşı, büyüme hormon tedavisi yanıtları ve menarş durumları (spontan veya indüklenmiş durumlar) veri kayıt formu (EK-2) kullanılarak dosya kayıtlarında geriye yönelik elde edildi.

#### *Çalışma metodunun ayrıntıları*

- Boy (cm) ve vücut ağırlığı (kg) değerleri Olcay Neyzi standartları temel alan web tabanlı Çedd-çözüm programı kullanılarak yaş ve cinsiyete uygun SDS

değerleri hesaplanmıştır (206,207). Neyzi verisine göre Boy SDS (-2) – (-3) SDS aralığında olanlar kısa, <-3 SDS ağır boy kısalığı olarak sınıflandırıldı.

- Baumgartner ve ark.'nın (208) yayınlamış olduğu çalışmadaki referans değerlerine göre yıllık büyüme hızı SDS değerleri hesaplandı
- TSli hastalar için oluşturulmuş Ranke ve ark. (75) çalışması referans değerler kullanılarak boy SDS değerleri hesaplanmıştır
- Olguların öngörülen erişkin boy hesaplamaları Roche ve ark.(209) tarafından yapılan çalışmadaki referans değerlere göre hesaplandı
- Boy iki yaş altındaki çocuklar için yatar pozisyonda 0,1 cm ölçme hassasiyetine sahip boy ölçer ile, iki yaş üzerindeki için 0,1 cm ölçme hassasiyetine sahip Harpenden stadiometresi ile, vücut ağırlığı iç çamaşırları hariç, bütün elbiseleri çıkartıldıktan sonra 0,1 kg ölçme hassasiyete sahip SECA (SECA, Hamburg, Germany) tartısı ile ölçülmüştür. Elde edilen verilerden çocukların VKI [ağırlık (kg)/boy<sup>2</sup> (m)] değerleri hesaplandı.
- Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine, VKİ  $\geq +2$  SD olgular obez, (+1)- (+2) SDS aralığına olan olgular fazla tartı olarak değerlendirildi (210,211).
- IGF-1 SDS değerleri Güven ve ark.'nın (212) 2013 yılında yayınlamış olduğu Türk çocuklarında normal IGF-1 düzeyleri referanslarına göre hesaplanarak kaydedildi.
- Pubertal gelişimi değerlendirmede, Tanner tarafından geliştirilen tanımlayıcı standartlar kullanılarak evreleme yapıldı (213).
- En az sekiz saatlik açlık sonrası hastalardan serum total kolesterol (TC), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-C, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-C, trigliserid (TG) ve açlık kan şekeri örnekleri alındı. Dislipidemiler açısından değerlendirildiğinde 95. persentilden daha yüksek LDL, TC ve TG konsantrasyonları veya HDL konsantrasyonu için 5. persentilden daha az olması anormal olarak kabul edildi (TC>200 mg/dL, LDL>130 mg/dL, TG>130 mg/dL, HDL<40 mg/dL ) (214,215).
- Tip 2 DM tanısı için Amerikan Diyabet Derneği'nin kılavuzu dikkate alınarak rastgele bakılan plazma glukozu >200 mg/l (11.1 mmol/l ve/veya açlık plazma glikozu >126 mg/l (7.0 mmol/l) ve/veya Hemoglobin A1C  $\geq$  %6.5 (47 mmol/mol) saptanan hastalar diyabet olarak değerlendirildi

- İnsülin direncini değerlendirmek amacıyla “Homeostasis model assessment” (HOMA) indeksi kullanıldı. İnsülin direnci için prepubertal ve pubertal dönemler için farklı “cut-off” değerler alındı (Prepubertal HOMA-IR >2,5 ve pubertal HOMA-IR >4) (216).
- Biyokimya laboratuvarında kullanılan ölçüm yönteminin alt ve üst sınır değerleri, karaciğer fonksiyon testleri için normal referans aralığı olarak kabul edildi (ALT: 0-35 U/L AST: 0-35 U/L).
- Biyokimya laboratuvarında kullanılan ölçüm yönteminin alt ve üst sınır değerleri, tiroid fonksiyon testleri için normal referans aralığı olarak kabul edildi (sT4: 0.5–1.51 ng/dL, TSH: 0.38–5.33 uIU/L).
- Serum anti-TPO ve anti-TG düzeyleri Kemiluminesans İmmunometrik Yöntem kullanılarak ölçüldü. Normal referans aralığı anti-TPO için 0-9 IU/mL ve anti-TG için 0-4 IU/mL olarak kabul edildi.
- Serbest T4 (sT4) ve sT3 düzeyi yüksek iken TSH düzeyinin düşük olması hipertiroidi, sT4 ve TSH düzeyinin normal olması ötiroidi, sT4 düzeyi normal aralıktaki iken TSH değerinin yüksek olması (>5 mIU/ml) subklinik hipotiroidi, sT4 düşük iken TSH değeri yüksek olgular aşikâr hipotiroidi olarak kabul edildi. sT4 ve TSH normal aralıktaki iken serum anti-tiroglobulin (anti-TG) veya anti-tiroid peroksidaz (antiTPO) antikorlarının (veya her ikisi) pozitif olan ve/veya tiroid USG’de parankim heterojenitesi olan olgular Ötiroid Hashimoto olarak değerlendirildi.
- Çölyak otoantikorları hastanemiz biyokimya laboratuvarında ELISA yöntemiyle çalışılarak referans aralığı >10: Pozitif kabul edildi.
- Hastaların tanı anında FSH değerleri çalışılmıştır. Buna göre; <2 yaş: mini puberte, 2-9 yaş: pre-pubertal dönem, >9 yaş: pubertal dönem olarak belirlenmiştir. Pre-pubertal dönemde FSH>20 IU/L saptanan olgular hipergonadotropik hipogonadizm olarak kabul edildi.
- Olguların görüntüleme sonuçları (pelvik ve renal USG, EKO, Tiroid USG) ve işitme ilgili raporları da olgu rapor formlarına kaydedildi.
- Hastaların over volümleri Pavlik ve ark.(217) tarafından yayınlanan çalışma referanslarına göre hesaplanarak kayıt altına alındı.

### **Turner Sendromu Tanısı;**

- Hastaların sitogenetik analiz sonuçları ve kaç metafaz sayıldığı incelenerek kaydedildi.

### **3.6. İstatistiksel Analiz**

Araştırmada elde edilen veriler “SPSS (statistical package for the social science) Version 26 for Windows” paket programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin dağılımları tanımlayıcı analiz parametreleri (ortalama, standart sapma, frekans, yüzde) ile gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilmiştir. İki kategorik değişken arasındaki farklılık ise ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılmayan veriler ortanca (25-75p veya minimum maksimum), normal dağılan veriler ortalama  $SD\pm$  olarak verilmiştir. P değerinin 0.05’den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ( $p<0.05$ ).

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama yaşları  $9,62 \pm 4,80$  yıl olarak saptandı. Hastaların boylarının ortalaması  $118,85 \pm 22,87$  cm, Ranke ve Neyzi verisine göre boy SDS değerlerinin ortalaması sırasıyla  $1,26 \pm 1,48$ , ve  $-2,46 \pm 1,14$  olarak saptanmıştır. Hastaların hedef boy (cm) ve hedef boy SDS değerlerinin ortalaması sırasıyla  $159,48 \pm 5,93$  cm ve  $-0,60 \pm 0,95$  olarak saptanmıştır. Hastaların ağırlıklarının SDS değerlerinin ortalaması  $-0,90 \pm 1,59$ , VKI SDS değerlerinin ortalaması  $0,38 \pm 1,29$  olarak tespit edilmiştir. Hastaların demografik ve antropometrik verileri Tablo 3'te özetlenmiştir

Tablo 3. Hastaların Demografik ve Antropometrik Özellikleri

|                       | N  | X $\pm$ SS         | Min - Max     |
|-----------------------|----|--------------------|---------------|
| <b>Yaş (yıl)</b>      | 29 | $9,62 \pm 4,80$    | 0,4 - 17,5    |
| <b>Boy SDS Ranke</b>  | 27 | $[1,26 \pm 1,48]$  |               |
| <b>Boy SDS Neyzi</b>  | 29 | $[-2,46 \pm 1,14]$ |               |
| <b>Hedef Boy (cm)</b> | 26 | $159,48 \pm 5,93$  | 148,0 - 168,5 |
| <b>Hedef Boy SDS</b>  | 26 | $[-0,60 \pm 0,95]$ |               |
| <b>Ağırlık SDS</b>    | 29 | $[-0,90 \pm 1,59]$ |               |
| <b>VKI SDS</b>        | 29 | $[0,38 \pm 1,29]$  |               |

Neyzi verisine göre hastaların %31'inde (n=9) ağır boy kısıllığı ve %41,4'ünde (n=12) boy kısıllığı saptanmıştır. Hastaların vücut kitle indeksi SDS değerlerinin ortalaması  $0,38 \pm 1,29$  olarak tespit edilmiştir. Hastaların %10,3'ünde (n=3) obezite saptanmıştır (Tablo 4)

Tablo 4. Hastaların SDS Düzeylerinin Dağılımı (206,210)

| SDS [X $\pm$ SS]                                     | N  | %    |
|------------------------------------------------------|----|------|
| <b>Boy SDS (Neyzi) <math>[-2,46 \pm 1,14]</math></b> |    |      |
| Ağır Boy Kısıllığı ( $<-3$ SDs)                      | 9  | 31,0 |
| Kısa                                                 | 12 | 41,4 |
| Normal ( $<-2$ SDs)                                  | 8  | 27,5 |

**VKİ SDS [0,38 ± 1,29]**

|                      |   |      |
|----------------------|---|------|
| Fazla tartı          | 8 | 27,6 |
| Obez ( $\geq 2SDs$ ) | 3 | 10,3 |

Hastaların metafaz sayılarının (n=10) min-max değerleri 20-50 olarak bulunmuştur. Hastaların %37,9'unda 45,X monozomi, %34,4'ünde mozaizizm, %24,5'inde ise izokromozoma sahip X ve diğer yapısal anomaliler olduğu saptanmıştır. Mozaizizm saptanan 10 olgudan üç tanesinde 45,X/46,XX, üç tanesinde 45,X/46,XY, iki tanesinde 45,X/47,XXX ,bir olguda 45,X/46,X dic(Y)SRY+ ve bir olguda 45,X/46,Xder(X) mozaizizmi saptanmıştır. 45,X/46,XY ve 45,X/46,X dic(Y)SRY+ karyotipi saptanan 4 olgu gonadoblastom riski açısından gonadektomiye yönlendirilmiştir.

Olguların hastane başvuru süreçleri incelendiğinde %65,5'inde boy kısalığı, %17,2'sinde Antenatal, %17,2'sinde pubertal gecikme nedeniyle tetkik edilmesi sonrasında tanı aldığı görülmüştür. Hastaların %72,4'ünde dismorfik bulgu saptanmıştır. Boy kısalığı hastaların %72,4'ünde (n=21) saptanmıştır. Hastaların %10,3'ünde 4.metakarp kısalığı, %6,9'unda skolyoz, %51,7'sinde kubitus valgus, %37,9'unda yele boyun, %13,8'inde yüksek damak, %31'inde meme başı ayrıklığı, %3,4'ünde Kutanoz (ciltte nevüs) bulgu ve %3,4'ünde pektus karinatus saptanmıştır (Tablo 5)

Tablo 5. Hastaların Sitogenetik, Klinik ve Tanı Şekillerine İlişkin Özellikleri

|                              | <b>X<br/>± SS</b> | <b>Min - Max</b> |
|------------------------------|-------------------|------------------|
|                              | 30,30             |                  |
|                              | ±                 | 20 - 50          |
| <b>Metafaz Sayısı (N=10)</b> | 12,04             |                  |
|                              | <b>N</b>          | <b>%</b>         |
| <b>Kromozom Analizi</b>      |                   |                  |
| <b>45,X Monozomi</b>         | <b>11</b>         | <b>37,9</b>      |
| <b>Mozaik</b>                | <b>10</b>         | <b>34,4</b>      |
| *45,X/46,XX                  | 3                 | 10,4             |
| *45,X/46,XY                  | 3                 | 10,4             |
| *45,X/47,XXX                 | 2                 | 6,9              |

|                                |          |             |
|--------------------------------|----------|-------------|
| *45,X/46,X dic(Y)SRY+          | 1        | 3,4         |
| *45,X/46,X, idic(X)            | 1        | 3,4         |
| <b>İzokromozom + Mozaik</b>    | <b>8</b> | <b>27,5</b> |
| *45,X/46,X,i(X)(q10)           | 8        | 27,5        |
| <b>Tanı Şekli</b>              |          |             |
| Boy Kısılığı                   | 19       | 65,5        |
| Antenatal                      | 5        | 17,2        |
| Pubertal Gecikme               | 5        | 17,2        |
| <b>Dismorfik Bulgu Var/Yok</b> |          |             |
| Var                            | 21       | 72,4        |
| Yok                            | 8        | 27,6        |
| <b>Dismorfik Bulgu</b>         |          |             |
| Boy Kısılığı (Neyzi)           | 21       | 72,4        |
| Taşıma açısı (Cubitus valgus)  | 15       | 51,7        |
| Yele Boyun                     | 11       | 37,9        |
| Meme Başı Ayrık                | 9        | 31,0        |
| Yüksek Damak                   | 4        | 13,8        |
| Kısa 4.Metakarp                | 3        | 10,3        |
| Skolyoz                        | 2        | 6,9         |
| Kutanöz Bulgu                  | 1        | 3,4         |
| Pektus Karinatus               | 1        | 3,4         |

Hastaların %82,8'inin prepubertal dönemde, %17,2'sinin pubertal dönemde tanı almıştır. Hastaların tanı döneminde %82,8'inin tannere göre evre 1, %3,4'ünün evre 2 ve %13,8'inin evre 3 olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %6,9'unun (n=2) spontan menarş (10 yaş 6 ay ve 14 yaş) olduğu görmüştür. Hastaların %58,6'sına n=17) ortalama 13,72±1,90 yaşında pubertal indüksiyonu uygulanmıştır. Hastaların (n=17), %48,3'ünün oral, %10,3'ünün transdermal indüksiyon uygulanmıştır. İndüksiyon uygulanan 17 hastanın %82,3'ü (n=14) ilk 4 yıl içinde menarş görmüştür. İndüksiyon sonrası menarş (n=14) görülen hastaların yaşlarının ortalaması 14,51 ± 1,57 yıl olarak belirlenmiştir. Bir hasta takipsiz, yetişkin endokrin bölümü tarafından takip edilen bir hastada 21 yaşında olmasına rağmen halen menarş gözlenmemiştir. Bir hastaya ise indüksiyon yeni başlanmış olup tedavi süreci izlenmektedir. Olguların %34,4'üne (n=10) indüksiyon uygulanmamıştır. Bu hastaların %50'si (n=5) 5 yaş altında olup kalan %50'si (n=5) ise tedavi sürecini terk etmesi nedeniyle indüksiyon

yapılamamıştır. Hastaların menarş ve indüksiyonlarına ilişkin özellikleri Tablo 6’da değerlendirilmiştir.

Tablo 6. Hastaların Menarş ve İndüksiyonlarına İlişkin Özellikleri

|                                  | <b>X ± SS</b> | <b>Min - Max</b> |
|----------------------------------|---------------|------------------|
| Menarş Yaşı (yıl) (N=13)         | 14,51 ± 1,57  | 10,5 - 16,5      |
| İndüksiyon Yaşı (yıl) (N=17)     | 13,72 ± 1,90  | 10,8 - 17,6      |
|                                  | <b>N</b>      | <b>%</b>         |
| <b>Puberte (Tanıda)</b>          |               |                  |
| Prepubertal                      | 24            | 82,8             |
| Pubertal                         | 5             | 17,2             |
| <b>Puberte Evre (Tanner)</b>     |               |                  |
| Evre 1                           | 24            | 82,8             |
| Evre 2                           | 1             | 3,4              |
| Evre 3                           | 4             | 13,8             |
| <b>Spontan Menarş (n=2)</b>      |               |                  |
| Var                              | 2             | 6,9              |
| Yok                              | 21            | 72,4             |
| <b>Pubertal indüksiyon</b>       |               |                  |
| Var                              | 17            | 58,6             |
| Yok                              | 10            | 34,4             |
| <b>İndüksiyon Şekli</b>          |               |                  |
| Oral                             | 14            | 48,3             |
| Transdermal                      | 3             | 10,3             |
| <b>İndüksiyon Sonrası Menarş</b> |               |                  |
| Var                              | 14            | 48,3             |
| Yok                              | 3             | 10,3             |

2-9 yaş arası pre-pubertal hasta grubunda FSH>20 saptanan olgu bulunmamaktadır. Pubertal dönemde hastaların %62’sinde (n=18) FSH yüksekliği saptanmıştır. Hastaların IGF – 1 SDS değerlerinin ortalaması 0,68 ± 2,75, IGF BP3 SDS değerlerinin ortalaması 0,41 ± 1,19 olarak belirlenmiştir. Hastaların IGF – 1’e göre %6,9’unun -2 SD’den az sapma, %51,7’sinin -2 SD’den fazla sapmaya sahip olduğu tespit edilmiştir. Hastaların IGF BP3’e göre %65,5’inin -2 SD’den az sapma,

%34,5'inin -2 SD'den fazla sapmaya sahip olduğu tespit edilmiştir. Hastaların hormon değerleri Tablo 7 özetlenmiştir.

Tablo 7. Hastaların Hormon Değerleri (Tanı Dönemi)

|                                    | <b>X ± SS</b> | <b>Min - Max</b> |
|------------------------------------|---------------|------------------|
| <b>LH (IU/L)</b>                   | 10,36 ± 12,04 | 0 - 41,1         |
| <b>E2 (pg/ml)</b>                  | 30,22 ± 34,22 | 10,0 - 155,0     |
| <b>SDS [X ± SS]</b>                | <b>N</b>      | <b>%</b>         |
| <b>IGF-1 SDS [0,68 ± 2,75]</b>     |               |                  |
| -2 SD'den Az Sapma                 | 2             | 6,9              |
| -2 SD'den Fazla Sapma (Ağır Sapma) | 15            | 51,7             |
| <b>IGF BP3 SDS [0,41 ± 1,19]</b>   |               |                  |
| -2 SD'den Az Sapma                 | 19            | 65,5             |
| -2 SD'den Fazla Sapma (Ağır Sapma) | 10            | 34,5             |

Araştırmada yer alan hastaların laboratuvar sonuçları değerlendirilmiştir (Tablo 8). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların AST değerlerinin ortalaması  $27,08 \pm 7,11$  IU/L, ALT değerlerinin ortalaması  $19,56 \pm 12,20$  IU/L, Tg değerlerinin ortalaması  $76,67 \pm 28,90$  ng/ml, HDL değerlerinin ortalaması  $54,52 \pm 16,95$  mg/dL, LDL değerlerinin ortalaması  $98,10 \pm 33,31$ mg/dL ve total kolesterol değerlerinin ortalaması  $168,14 \pm 36,80$  mg/dL olarak belirlenmiştir (Tablo 8). Hastanemiz laboratuvar referans değerleri dikkate alındığında dört hastada AST yüksekliği, iki hastada ALT yüksekliği saptanmıştır. Dislipidemiler açısından değerlendirildiğinde hastaların %10,3(n=3) ünde HDL düşüklüğü, %10,3'ünde (n=3) LDL yüksekliği, iki hastada TG yüksekliği ve bir hastada TC yüksekliği saptanmıştır.

Hastaların TSH değerlerinin ortalaması  $3,74 \pm 5,11$  mU/L, sT4 değerlerinin ortalaması  $1,05 \pm 0,25$  mcg/dL, HbA1C değerlerinin ortalaması  $5,18 \pm 0,37$ , açlık kan şekeri değerlerinin ortalaması  $84,96 \pm 8,90$  mg/dL ve insülin değerlerinin ortalaması  $8,30 \pm 5,91$  olarak saptanmıştır. Hastaların TFT değerleri incelendiğinde %3,4'ünde (n=1) subklinik hipotiroidi, %3,4'ünde aşikâr hipotiroidi, %37,9'unda (n=11) ötiroid hashimoto saptandı. Metabolik sendromlar açısından değerlendirilen hastalarda HOMA-IR skoruna göre pre-pubertal ve pubertal dönemde insülin direnci saptanmamıştır.

Tablo 8. Hastaların Laboratuvar Sonuçları

|                                 | <b>N</b> | <b>X ± SS</b>  | <b>Min - Max</b> |
|---------------------------------|----------|----------------|------------------|
| <b>AST (IU/L)</b>               | 24       | 27,08 ± 7,11   | 18,0 - 44,0      |
| <b>ALT (IU/L)</b>               | 25       | 19,56 ± 12,20  | 10,0 - 66,0      |
| <b>Trigliserid (ng/ml)</b>      | 21       | 76,67 ± 28,90  | 38,0 - 160,0     |
| <b>HDL-K (mg/dL)</b>            | 21       | 54,52 ± 16,95  | 25,0 - 93,0      |
| <b>LDL-K (mg/dL)</b>            | 21       | 98,10 ± 33,31  | 53,0 - 192,0     |
| <b>Total Kolesterol (mg/dL)</b> | 21       | 168,14 ± 36,80 | 109,0 - 274,0    |
| <b>TSH (mU/L)</b>               | 28       | 3,74 ± 5,11    | 1,3 - 29,2       |
| <b>sT4 (mcg/dL)</b>             | 28       | 1,05 ± 0,25    | 0,6 - 1,7        |
| <b>HbA1C (%)</b>                | 5        | 5,18 ± 0,37    | 4,7 - 5,7        |
| <b>Açlık Kan Şekeri (mg/dL)</b> | 24       | 84,96 ± 8,90   | 71,0 - 102,0     |
| <b>İnsülin</b>                  | 19       | 8,30 ± 5,91    | 1,8 - 25,8       |

(AST: Aspartat Transaminaz, ALT: Alanin Transaminaz, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, TSH: Tiroid Stimule Edici Hormon, sT4: Serbest Tiroksin, Anti TPO: Anti tiroid peroksidaz, Anti TG: Anti tiroglobulin HbA1C: Glikozile hemoglobin)

Olguların otoimmün yanıtları, tiroid ve çölyak otoantikörleri takip edilmiştir. Hastaların izleminde %6,9’unda (n=2) çölyak otoantikörü ( anti-endomisyum IgA ve anti-gliadin IgA) pozitif tespit edilmiştir. Tanı anında da antikörü pozitif olan bir hastaya biyopsi yapılmış ve patoloji de Çölyak ile uyumlu bulunmuştur. Tanı anında tiroid otoantikörleri (Anti -TG ve Anti-TPO) istenen hastaların %44,8’inde (n=13) otoimmün tiroidit saptanmıştır. Altı hastada Anti-TG+, dokuz hastada Anti-TPO+ bulunurken 2 hastada her iki oto-antikör de pozitif saptanmıştır. Olguların TFT sonuçları ile oto-antikörler birlikte değerlendirildiğinde; 11 tanesi ötiroid Hashimoto, 1 tanesi subklinik hipotiroidi, 1 tanesinde ise aşikâr hipotiroidi saptanmıştır. Hipotiroidisi olan hastanın l- tiroksin tedavisi düzenlenmiştir. Hastaların otoimmün süreçleri aşağıda özetlenmiştir (Tablo 9)

Tablo 9. Otoimmüniteye İlişkin Özellikler

|                                                     | N  | %    |
|-----------------------------------------------------|----|------|
| <b>Tiroid Otoantikorunda Tanı Anında Pozitiflik</b> |    |      |
| Var                                                 | 13 | 44,8 |
| Yok                                                 | 15 | 51,7 |
| <b>Çölyak Otoantikor Tanı Anında Pozitiflik</b>     |    |      |
| Var                                                 | 1  | 3,4  |
| Yok                                                 | 25 | 86,2 |

Hastaların pelvik USG tarama sonuçlarına göre %65,5'inde (n=19) overler görüntülenemezken, %20,7'sinde (n=6) overler görüntülenmiştir. Üç hastada pre-pubertal iken, 3 hastada hipoplazik olduğu görüldü. Hastaların uterus USG tarama sonuçlarına göre, %58,6'sında (n=17) hipoplazi ve %24,1'inde (n=7) atrofi saptanmıştır.

Hastaların renal USG sonuçlarına göre %10,3'ünde (n=3) anormallik tespit edilmiştir. 2 hastada at nalı böbrek izlenirken, 1 olguda grade 1 pelvikalksiyel ektazi gözlenmiştir. Hastaların %89,6'sının (n=26) kardiyak açıdan değerlendirdiğinde %27,6'sında (n=8) EKO anormal saptanmıştır. En sık görüleni %10,3 ile Biküspit Aort iken, %6,9 ile MY, %3,4 ile MVP, %3,4 ile AY ve %3,4 ile CoA takip etmektedir. 23 hastanın 1 tanesinde işitme kaybı tespit edilmiştir. Hastaların %27,6'sında (n=8) tekrarlayan otit saptanmıştır.

Hastaların Tiroid USG sonuçlarına değerlendirildiğinde, %6,9'unda (n=2) tiroidit ile uyumlu bulgu saptanmıştır (Bir olgu ötiroid hashimato, Bir olgu aşikâr otoimmün hipotiroidizm). Aşikâr hipotiroidisi saptanan hasta l-tiroksin tedavisi aldığı saptanmıştır. Araştırmada yer alan hastaların görüntüleme sonuçları aşağıda özetlenmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların Tarama Sonuçları

|                                          | N  | %    |
|------------------------------------------|----|------|
| <b>Pelvik USG</b>                        |    |      |
| Over Non Vizualize                       | 19 | 65,5 |
| Over Vizualize                           | 6  | 20,7 |
| <b>Uterus</b>                            |    |      |
| Hipoplazik                               | 17 | 58,6 |
| Atrofik                                  | 7  | 24,1 |
| <b>Renal USG</b>                         |    |      |
| Normal                                   | 24 | 82,7 |
| Anormal                                  | 3  | 10,3 |
| <b>Renal USG ile Saptanan Anormallik</b> |    |      |
| Atnalı Böbrek                            | 2  | 6,9  |
| Grade 1 Pelvikaliksiyel Ektazi           | 1  | 3,4  |
| <b>İşitme Kaybı</b>                      |    |      |
| Var                                      | 1  | 3,4  |
| Yok                                      | 22 | 75,8 |
| <b>Tekrarlayan Otit</b>                  |    |      |
| Var                                      | 8  | 27,6 |
| Yok                                      | 19 | 65,5 |
| <b>EKO</b>                               |    |      |
| Normal                                   | 18 | 62   |
| Anormal                                  | 8  | 27,6 |
| <b>EKO ile Saptanan Anormallik</b>       |    |      |
| BA                                       | 3  | 10,3 |
| MY                                       | 2  | 6,9  |
| MVP                                      | 1  | 3,4  |
| AY                                       | 1  | 3,4  |
| CoA                                      | 1  | 3,4  |
| <b>Tiroid USG</b>                        |    |      |
| Normal                                   | 2  | 6,9  |
| Tiroidit                                 | 2  | 6,9  |

(BA: Biküspit Aort, MY:Mitral Yetmezlik, MVP: Mitral Valv Prolapsus, AY:Aort Yetmezliği, CoA: Aort Koarktasyonu)

Hastaların %72,4'ünün büyüme hormonu tedavisi aldığı belirlenmiştir. Hastaların büyüme hormonu tedavisi başlama yaşlarının ortalaması  $9,26 \pm 3,61$  yıl, büyüme hormonu tedavi dozlarının ortalaması  $42,89 \pm 8,05$  ve büyüme hormonu tedavisi maksimum dozlarının ortalaması  $46,76 \pm 6,36$  olarak belirlenmiştir. Hastaların %27,6'sının büyüme hormonu tedavisinde doz artışı yapıldığı tespit edilmiştir. Araştırmada yer alan hastaların büyüme hormonu tedavisine yönelik özellikler değerlendirilmiştir (Tablo 11)

Tablo 11. Hastaların Büyüme Hormonu Tedavisine Yönelik Özellikler

|                                                     | <b>X <math>\pm</math> SS</b> | <b>Min - Max</b> |
|-----------------------------------------------------|------------------------------|------------------|
| Büyüme Hormonu Tedavisi Başlangıç Yaşı (Yıl) (N=21) | $9,26 \pm 3,61$              | 4,3 - 16,0       |
| Büyüme Hormonu Tedavisi Dozu (N=19)                 | $42,89 \pm 8,05$             | 25,0 - 50,0      |
| Büyüme Hormonu Tedavisi Maksimum Doz (N=17)         | $46,76 \pm 6,36$             | 35,0 - 60,0      |
|                                                     | <b>N</b>                     | <b>%</b>         |
| <b>Büyüme Hormonu Tedavisi</b>                      |                              |                  |
| Aldı                                                | 21                           | 72,4             |
| Almadı                                              | 4                            | 13,8             |
| <b>Büyüme Hormonu Tedavisi Doz Artışı</b>           |                              |                  |
| Var                                                 | 8                            | 27,6             |
| Yok                                                 | 9                            | 31,0             |

Araştırmada yer alan hastaların büyüme hormonu tedavisi süresince zamana göre IGF SDS değerleri incelenmiştir (Tablo 12). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların IGF SDS değerlerinin ortalaması tedavi başlangıcında  $0,30 \pm 2,59$ , 1.yılında  $1,73 \pm 2,32$  ve 2.yılında  $1,93 \pm 2,01$  olarak belirlenmiştir.

Tablo 12. Hastaların Büyüme Hormon Tedavisi Süresince Zamana Göre IGF SDS Değerleri

|         | <b>Zaman</b> | <b>X <math>\pm</math> SS</b> |
|---------|--------------|------------------------------|
|         | Başlangıç    | $0,30 \pm 2,59$              |
| IGF SDS | 1.Yıl        | $1,73 \pm 2,32$              |
|         | 2.Yıl        | $1,93 \pm 2,01$              |

Araştırmada yer alan hastaların büyüme hormonu tedavisi süresince zamana göre büyüme hızları değerleri incelenmiştir (Tablo 13). Elde edilen sonuçlara göre; hastaların büyüme hızlarının ortalaması tedavinin 1.yılında  $7,65 \pm 2,36$  cm/yıl ve 2.yılında  $5,34 \pm 2,12$  cm/yıl olarak belirlenmiştir. Hastaların büyüme hormonu tedavi süresince zamana göre büyüme hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $Z=-2,482$ ;  $p<0,05$ ). Tedavinin sonuna doğru büyüme hızlarının yıllık artışının azaldığı belirlenmiştir.

Tablo 13. Hastaların Büyüme Hormon Tedavisi Süresince Zamana Göre Büyüme Hızları

|                      | <b>Zaman</b> | <b>X <math>\pm</math> SS</b> | <b>Min - Max</b> | <b>İstatistik</b>             |
|----------------------|--------------|------------------------------|------------------|-------------------------------|
| Büyüme Hızı (cm/yıl) | 1.Yıl        | $7,65 \pm 2,36$              | 4,0 - 11,6       | $Z=-2,482$                    |
|                      | 2.Yıl        | $5,34 \pm 2,12$              | 9,5 - 7,2        | <b><math>p=0,013^*</math></b> |

Tedavi alan 21 hastadan altı tanesi henüz final boya ulaşmadı ve tedavisi devam etmektedir. Hastalardan 15 tanesinin final boyları  $151,35 \pm 5,49$  cm ve  $-1,96 \pm 1,02$  SDS (Neyzi) olarak belirlenmiştir. Hastaların büyüme hormonu tedavi süresince zamana göre Neyzi'nin SDS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $F=8,923$ ;  $p<0,05$ ) (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların Büyüme Hormon Tedavisi Süresince Zamana Göre Boy SDS Değerleri

|                 | <b>Zaman</b> | <b>X <math>\pm</math> SS</b> | <b>Min - Max</b> | <b>İstatistik</b>                          |
|-----------------|--------------|------------------------------|------------------|--------------------------------------------|
| Boy SDS (Nevzi) | 1.Yıl        | $-2,26 \pm 1,09$             | -4,89 - -0,87    | $F=8,923$<br><b><math>p=0,002^*</math></b> |
|                 | 2.Yıl        | $-2,27 \pm 1,02$             | -4,40 - -0,83    |                                            |
|                 | Final        | $-1,96 \pm 1,02$             | -4,40 - -0,92    |                                            |

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada merkezimizde 29 TS hastasının başvuru şikayetleri, klinik özellikleri, eşlik eden bozuklukları ve bunların karyotip analizine göre dağılımı gözden geçirildi. Araştırmada yer alan hastaların demografik ve antropometrik özellikleri değerlendirildiğinde hastaların yaşlarının ortalaması  $9,62 \pm 4,80$  yıl olarak belirlenmiştir. Massa ve ark.(218) tarafından 1991-2002 yılları arasında Belçika'da tanı alan 242 TS tanısı ile izlenen ve rBH tedavisi alan olguların ortalama tanı yaşını 6,6 yıl olarak saptamışlardır. 2010-2022 yılları arasında kliniğimizde izlenen TS olgularının çalışmaya dahil edildiği düşünüldüğünde uluslararası literatüre göre olguların ortalama yaşının daha ileride olduğu görülmüştür. Yeşilkaya ve ark. (29) tarafından 2015 yılında yapılan çok merkezli çalışmada başvuru yaş ortalaması  $10,2 \pm 4,4$  olarak saptanmıştır. Olgularımızın ortalama tanı yaşının Türkiye ortalamasının altında olduğu görülmüştür. Ailelerin ve çocukla ilgilenen bireylerin artan eğitim seviyesi , toplumsal farkındalık , sağlık sistemindeki ilerleme , sağlıklı çocuk izleminin önem kazanması, genetik testlerin son dönemde artan popülaritesi ve yaygınlığı göz önüne alındığında ulusal verilerle karşılaştırdığımızda merkezimizdeki ortalama yaşın düşük olması umut vaat edici olmakla beraber 20 yıl önce uluslararası düzeyde yapılan bir çalışmada ortalama tanı yaşının daha erken saptanması hala ülkemizdeki bilinç ve eğitim düzeyi konusunda ilerleme kaydedilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Prenatal ve postnatal tanı olanakların artmasıyla birlikte antenatal süreçte şüphe duyulan hastalar da kliniklere yönlendirilmektedir. Hastaların kliniğimize başvuru şikayetleri ve tanı alma süreçleri incelendiğinde %65,5'inde boy kısalığı %17,2'sinde antenatal, %17,2'sinde pubertal gecikme olduğu görülmüştür. Simm ve ark. (219) tarafından Nürnberg'de yapılan ve 2007'de yayınlanan 117 TS olgusunun izlendiği çalışmada hastaların %50'sinin dokuz yaş ve sonrasında boy kısalığı sebebiyle tanı aldığını göstermiştir. Hint kökenli 55li TS hastası üzerinde yapılan sitogenetik ve demografik verilerin incelendiği başka bir çalışmada en sık görülen başvuru nedeni boy kısalığı (%67.27) iken, boy kısalığı ile gecikmiş ergenlik (%32.7) ikinci sırada yer aldığı saptanmıştır (220). Literatüre bakıldığında boy

kısalığı en sık başvuru sebebi olarak görülmekte ve çalışmamızla uyumlu bulunmuştur. Olguların yaşla beraber boy kısalığı belirginleşmekte fakat tanı yaşı ilerlemektedir. Pubertal dönemde belirginleşen boy kısalığı ve pubertenin gecikmesi aileler için farkındalık yaratsa da bu hastaların büyüme hormonu tedavi süreçleri gecikmeye uğramıştır. Bu sebeple doğumdan itibaren sağlıklı çocuk izlemlerinin düzenli yapılması ve hastaların boy persentil ve SDS değerleri yakın incelenerek erken yaşta tanının önemi vurgulanmalıdır. Büyüme hormonu tedavisine erken başlanmasının etkilerini, Turner sendromlu 88 olguda prospektif, randomize kontrollü klinik bir çalışmayla inceleyen Davenport ve ark. (187) 2007 yılında erken büyüme hormonu tedavisinin büyüme başarısızlığını düzeltebileceğini ortaya koymuştur. Erken tanının ve tedavi başlangıcının boy kısalığı üstüne avantajları düşünüldüğünde, açıklanamayan boy kısalığı olan ve boyu yaş ortalamasının -2 SDS altında veya hedef boyu alt sınırın altında olan tüm kızlarda sitogenetik analizin düşünülmesi gerekmektedir.

TS hastaların en sık X kromozomu monozomi ile başvurur, bunu mozaik patern takip eder. Mozaizmin en sık bildirilen formları 45,X/46,XX ve 45,X/46,X,i(Xq) olarak bildirilmektedir ve en sık bildirilen X kromozomu yapısal anormalliği izokromozom Xq'dur (84,96). TS'li kadınlarda Y kromozom materyalinin tanımlanması gonadoblastom riski nedeniyle önemlidir. Normal veya anormal bir Y kromozomuna sahip bir hücre dizisi için mozaiklik, standart sitogenetik tekniklerle TS'li hastaların% 6-11'inde tanımlanır (27). Ülkemizde 2013-2014 yılları arasında yapılan, 35 farklı merkezde takip edilen 0-18 yaş aralığındaki karyotip analiziyle tanısı kesinleştirilen 842 hastanın dahil edildiği çalışmada en sık görülen karyotip 45,X (%50,7) olarak saptanmıştır (29). Uluslararası literatür incelendiğinde 45,X en sık rastlanan sitogenetik anomali olarak karşımıza çıkmaktadır (84). Amerika , Polonya ve İngiltere verileri incelendiğinde de en sık rastlanılan sitogenetik anomali 45,X olarak saptanmıştır (221-223). 1991-2002 yılları arasında 47 TS hastasının sitogenetik özellikleri incelendiğinde %63,3 oranla en sık 45,X saptanmıştır (224). 2005-2015 yılları arasında Ukrayna Ulusal TS çalışması sitogenetik analiz verilerine bakıldığında 45,X (%59.3), mozaizim 45,X/46,XX (%22.9) ve X kromozomundaki yapısal anormallikler (% 17.8) olarak saptanmıştır(225). Çalışmaya dahil eden olgularımızın sitogenetik özellikleri

incelendiğinde hastaların %37,9’unda 45,X monozomi, %34,4’ünde mozaizizm, %24,5’inde ise mozaik izokromozoma sahip X olduğu saptanmıştır. Mozaizizm saptanan 10 olgudan üç tanesinde 45,X/46,XX, üç tanesinde 45,X,46,XY, iki tanesinde 45,X/47,XXX ,bir olguda 45,X/46,X dic(Y)SRY+ ve bir olguda 45,X/46,Xder(X) mozaizismi saptanmıştır. 45,X,46,XY ve 45,X/46,X dic(Y)SRY+ karyotipi saptanan 4 olgu gonadoblastom riski açısından gonadektomi planlanmıştır . En sık görülen sitogenetik anomali olan Monozomi X (45,X) hasta grubumuzda da benzer bulunmuştur. Farklı karyotiplerin teşhisi, farklı analiz yöntemlerine ve kullanılan biyolojik materyalin türüne bağlı olarak değişebilir. Çalışmamızda karyotipi belirlemek için sadece periferik kan lenfositlerinin sitogenetik analizi kullanıldı. Bununla birlikte, 2014 yılında yapılan çalışmada, karyotip 45,X'e sahip tüm canlı doğum kızlarının aslında mozaik bir karyotipe sahip olduklarını, çünkü bazı organ ve dokularının normal veya anormal cinsiyet kromozomlarına sahip daha fazla hücre dizisi içereceğini ve bunun tek başına periferik kan örneği analizi ile belirlenemediğini öne sürmüştür (226). Özellikle spontan puberte veya hafif büyüme gecikmesi belirtileri olan 45,X hastalarda, diğer dokularda karyotipin daha fazla araştırılması için bir gerekçe olabilir.

Çocuklarda TS'nin fenotipik bulguları hasta popülasyonuna göre değişiklik göstermektedir. Ukrayna’da 538 TS hastası üzerinde yapılan demografik ve klinik bulguların incelendiği çalışmada boy kısalığı neredeyse tüm hastalarda gözlenmiştir (hastaların% 98.82'si). 4. ve 5. metakarpal kemiklerde kısalma (%74.62), bunu takiben anormal tırnaklar (%73.31), kalkan göğüs (%60.67), kısa boyun (%58.63), gecikmiş puberte (%57.32) ve meme başı hipertelorizmi (%51.37) en sık gözlenen bulgular olarak saptanmıştır (225). Kliniğimizde, hastaların %72,4’ünde dismorfik bulgu belirlenmiştir. Boy kısalığı Neyzi verilerine göre hesaplandığında hastaların %72,4’ünde (n=21) saptanarak en sık görülen fenotipik bulgu olmuştur. Boyu -2SDs altında olmayan beş hasta dört yaş altında iken , bir hasta -1,84SDs , iki hastamız da merkezimize başvuru öncesinde rBH tedavisi başlanan hastalardır. Olgularımızın %51,7’sinde kubitus valgus, %37,9’unda yele boyun, %31’inde meme başı ayrıklığı , %10,3’ünde kısa 4.metakarp, %13,8’inde yüksek damak, %6,9’unda skolyoz, %3,4’ünde kutanöz bulgu (ciltte nevüs) ve %3,4’ünde kalkan göğüs olduğu saptanmıştır. Hollanda’da yapılan ve 202 hastanın dahil olduğu bir çalışmada en sık

görülen dismorfik bulgular düşük ense saç çizgisi (%53), yüksek damak (%52) ve çoklu pigmente nevüs (%51) olarak bulunmuştur (52). Hastaların dosya kağıtları incelenirken fizik muayene bulgularının tam olmaması diğer sık görülen bulguların çalışmamızda düşük olarak bulunmasını açıklamaktadır.

Büyüme geriliği ve yetişkin boyunun kısa kalması, TS'li kızların ve kadınların %95-100'ünü etkilemektedir (53). Günümüzde, TS'li birçok kız, çocuklukta büyümeyi hızlandırmak ve yetişkin boyunu iyileştirmek için rekombinant insan büyüme hormonu ile tedavi edilmektedir. Tedaviye genç yaşta, optimal olarak çocuk yaşına göre normal boy değerleri içindeyken başlanması sonucunda iyileştirdiği, toplam maliyeti düşürdüğü ve ayrıca yaşam boyu yaşatlarına daha yakın olmak gibi daha yüksek psikososyal faydalar sağladığı bildirilmiştir (227). Tedavi başlama yaşının verildiği Türkiye'deki çalışmalardan biri 2005 yılında Darendeliler ve ark.'ın (228) yayınlamış olduğu, 11 merkezde 1989 yılı ve sonrasında kayıtlı rBH tedavisi alan 70 olgunun dahil edildiği çalışmadır. Bu yayında ortalama tedavi başlama yaşının 12,5 olduğu görülmüştür. Türkiye'de yapılan yakın tarihli çok merkezli bir çalışmada, 35 merkezden 842 TS hastası üzerinde yapılan değerlendirmede, ortalama TS tanı yaşı  $10.5 \pm 4.8$  yıl ve tanıdan kısa bir süre sonra 615 hastaya rBH tedavisine başlama yaşı  $10.7 \pm 3.5$  yıl olarak saptanmıştır (29). Uluslararası literatür incelendiğinde 123 TS'li olgunun dahil edildiği ve 82 tanesine rBH verilen çalışmada tedavi başlangıç yaşı ortalaması  $11.5 \pm 2.5$  olarak kaydedilmiştir (229). Güncel kılavuz incelendiğinde büyüme hormonu tedavisine çocuğun zaten büyüme geriliği varsa (örneğin, yıllık uzama hızı 50 persentil altında, tedavi edilebilir başka bir büyüme nedeninin yokluğunda 6 ay boyunca gözlenerek), çocuk zaten kısaysa veya boy kısalığı olasılığı yüksekse (örn. kısa ebeveyn ve tahmini yetişkin boy kısalığı veya tanı anında pubertal olması) durumlarında erken (yaklaşık 4-6 yaş ve tercihen 12-13 yaşından önce) başlanması önerilmektedir (53). Araştırmamızda yer alan hastaların büyüme hormonu tedavisine yönelik özellikler değerlendirildiğinde; hastaların %72,4'ünün (n=21) büyüme hormonu tedavisi aldığı belirlenmiştir. Hastaların büyüme hormonu tedavisi başlama yaşlarının ortalaması  $9,26 \pm 3,61$  yıl olarak saptanması literatür ile kıyaslandığında düşük bulunmasına rağmen tarafımıza geç refere edilen olgular ve tanı yaşındaki gecikme nedeniyle 2016 yılında çıkan uzlaş raporu önerilerindeki yaş seviyelerine henüz ulaşamamıştır. Bununla birlikte

ulusal ve uluslararası veriler ile kıyaslandığında tedavi başlama yaşı merkezimizde daha düşük olarak bulunmuştur. Türkiye'de TS'li kız çocuklarında BH tedavisine başlama yaşı yıllara göre daha da gerileme eğilimindedir. Türkiye'de pediatrik endokrinolog sayısının artması ve boy kısalığı olan hastaların üst merkeze daha sık yönlendirilmesi, çocuk doktorlarına, aile hekimlerine ve pediatrik endokrinologlara sürekli mezuniyet sonrası eğitim sayesinde bu gelişmelerin olduğunu düşünmekteyiz. Büyüme hormonu tedavi dozları için güncel kılavuz 45–50µg/kg/gün veya 1.3–1.5mg/m<sup>2</sup>/gün (4.0–4.5IU/m<sup>2</sup>/gün) olarak verilirken , yetişkin boy potansiyeli önemli ölçüde geri kalması durumunda 68µg/kg/gün'e (2mg/ m<sup>2</sup>/gün) kadar arttırılabileceği önerilmektedir (53). İtalya'da çok merkezli bir çalışmada, TS için kullanılan medyan GH dozu 43 µg/kg/gün olarak kayıt altına alınmıştır (230). Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmada tedavi başlangıç dozu 50µg / kg / gün olarak verildiği gözlenmiştir (231). Çalışmamızda büyüme hormonu tedavi dozlarının ortalaması 42,89 ± 8,05 ve büyüme hormonu tedavisi maksimum dozlarının ortalaması 46,76 ± 6,36 olarak belirlenmiştir. Literatür ile kıyaslandığında düşük dozda başlandığı görülmüştür. Hasta grubumuzun %50'si 2016 uzlaşım raporundan önce tedavisi başlanan olgulardan oluşmakta ve bu dönemde düşük doz ile başlandığı düşünülmektedir. Bir hastada dış merkezden tarafımıza tedavi devamı için yönlendirilmiş ve başlangıç dozu 25µg/kg/gün olarak başlanarak kademeli olarak arttırılmıştır. Bu sebeplere bağlı olarak ortalama başlangıç dozumuzun literatür altında kaldığını düşünmekteyiz. Son 9 yılda tedavisi başlanan hastalarımızın başlangıç dozunun 45-50 µg/kg/gün olarak verildiğini görmekteyiz. IGF-I'in en az yılda bir kez ölçülmesiyle büyüme hormonu tedavisinin güvenliğinin izlenmesi önerilmektedir. rBH ile tedavi edilen TS hastaları için ölçülen IGF-I'in ideal olarak yaş ortalamasının 2 SDS'den fazla olmaması ve +3 SDS'nin üzerinde ölçülürse, BH dozunun azaltılması gerekmektedir. +2 SDS ile +3 SDS arasındaki bir IGF-I değeri için, klinik karara göre doz değişimi önerilmektedir. Büyüme hormonu tedavisi verdiğimiz hastalarda IGF-1 değerleri yıllık olarak takip edildi ve SDS değeri +2'den büyük olan üç vakada doz azaltımı yapıldı. Sanchez ve ark. (232) tarafından yapılan çalışmada rBH tedavisi verilen TS'li olguların tedavinin ilk yılında IGF-1 düzeyinde artış saptanmasının tedavi sonucunu etkileyen önemli parametrelerden biri olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda IGF SDS değerlerinin

ortalaması tedavi başlangıcında  $0,30 \pm 2,59$  belirlenerek yıllık olarak takip edilmiştir. Tedavinin 1.yılında  $1,73 \pm 2,32$  ve 2.yılında  $1,93 \pm 2,01$  olarak not edilmiştir.

BH ile toplam boy uzaması, tedavi yılı başına 1-2 cm civarında görüldüğü için (53) tedaviye mümkün olduğunca erken başlamak (çoğu kız için 4 yaşından önce) ve ideal olarak zaten önemli bir boy kısalığı olmadan önce, boy uzunluğunun akranlarıyla göreceli olarak devam etmesine olanak sağlayarak sonuçta yaşa uygun bir zamanda östrojen replasmanı başlanmasına imkân vermektedir (233). Hastaların büyüme hızlarının ortalaması tedavinin 1.yılında  $7,65 \pm 2,36$  cm/yıl ve 2.yılında  $5,34 \pm 2,12$  cm/yıl olarak belirlenmiştir. Hastaların büyüme hormonu tedavi süresince zamana göre büyüme hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $Z=-2,482$ ;  $p<0,05$ ). Tedavisi tamamlanan hastalarımızın final boyu  $151,35 \pm 5,49$  ( $-1,96 \pm 1,02$  SDS) olarak saptanmıştır. 2019 yılında yapılan bir çalışmada rBH verilen olgularda final boy  $152,03 \pm 4,66$  cm, Koreli çocukların referans çizelgelerine göre ortalama final boy SDS'si  $-1,93$  olarak verilmiş, ortalama tedavi süresi  $6,47 \pm 3,02$  yıl olarak belirtilmiştir (234). 1146 TS hastasının rBH ile tedavi edildiği 5500 TS hastasını içeren bugüne kadarki en büyük TS çalışmasının sonuçlarına göre , rBH tedavisinin başlangıcında  $-3.1 \pm 0.9$  SDS olan boy uzunluğu , tedavi sonrasında yetişkin boyunda  $-2.3 \pm 1.1$  SDS olarak saptanmıştır (235). Türkiye'de yapılan 12 merkezde takip edilen 110 olgunun dahil edildiği bir çalışmada rBH tedavisi almayan TSli olguların final boylarının durumu incelendiğinde, ortalama erişkin boylarının  $141,6 \pm 7,0$  cm olduğu, popülasyon ortalamasına göre 18,4 cm, hedef boylarına göre 16,4 cm daha kısa oldukları saptanmıştır (69).

Rekombinant BH'nin nihai boy üzerindeki etkisi, genel BH maruziyetinden (toplam tedavi süresi, başlama yaşı, ergenlikten önceki tedavi süresi, BH dozu) etkilenmektedir . Hastaya ve ailesine özgü değiştirilemez faktörler (tedavi başlangıcındaki hasta boyu, ortalama ebeveyn hedef boyu) da anlamlıdır ve gerçekçi tedavi sonuçları için önemlidir (67,236). Hastalarımızın final boyları literatür ile karşılaştırıldığında nihai boy ve daha final boy SDsleri benzer olarak sonuçlanmıştır . rBH, 20 yıldan uzun bir süre önce TS'de kullanım için onaylandığında, başlangıç için ideal yaş, ideal dozaj ve rejim, tedavi süresi, anabolik steroidlerin rolü, östrojen replasmanının optimal yaşı ve BH tedavisinin TS'ye özgü potansiyel

komplikeasyonları hakkında sorunlar mevcuttu. Bu sorunları ele alan veriler toplanmış olsa da erken teşhisin ve tedaviye optimal uyumun önemi gibi önemli zorluklar devam etmektedir. rBH'nin TS'de kullanımı ile ilgili öncü çalışmalar tedavinin etkinliğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, BH tedavisini çocuklukta erken başlatmak, yaşa uygun lineer büyümeyi optimize etmek ve hastanın önceliklerine dayalı olarak ergenlik indüksiyonuna izin vermek, büyümeyi optimal ergenlik zamanlaması ile dengelemek için zamanında tanı gereklidir (233).

Mevcut klinik uygulama kılavuzları, pubertal gelişimi indüklemek için optimal östrojen replasman tedavisi rejiminden bahsetmekte, tedavide normal fiziksel ve sosyal gelişimi taklit etmek için, gonadotropinler yükseldiği dönemde yani 11 ile 12 yaşları arasında başlanmasını ve 2-3 yıl boyunca yetişkin dozuna yükseltilmesini önermektedir (53). Transdermal replasman, klinik yanıtı bağlı olarak 3-7µg / gün'den başlayan ve kademeli olarak 25-100 µg/gün'e yükselen dozlamaya ile tercih edilmesi önerilmektedir(53). Yaşa uygun östrojen replasmanı idealdir, ancak pubertal indüksiyonun zamanlaması, optimal boy kazanımı gibi hasta önceliklerine göre bireyselleştirilmelidir. Bu nedenle, erken tanı ve BH tedavisi hem belirgin boy kısalığını hem de gecikmiş pubertal gelişimi önlemek için en iyi şansı sunmaktadır (233). Rosenfield ve ark. (237) tarafından yapılan çalışmanın sonucunda BH ile erken uygulanan düşük doz sistemin estradiolün (12.0-12.9 yaş) 12,0 yaşından yetişkin boyuna kadar olan genel büyümesinin , estradiol tedavisinin geç başladığı (14.0-14.9 yıl) gruptan daha iyi olma eğiliminde olduğunu ortaya koymuştur . Çalışmamızda hastaların %58,6'sına (n=17) ortalama 13,72±1,90 yaşta pubertal indüksiyon uygulanmıştır. Literatür ile kıyaslandığında başlangıç yaşı uyumlu bulunmuştur. 12 yaşın üzerindeki Turner sendromlu 522 hastanın retrospektif bir çalışmasında, vakalardan 84'ünün ( yüzde 16) ortalama 13.2 yaşında spontan menarşe sahip olduğu bulunmuştur(110). Sitogenetik olarak kanıtlanmış Turner sendromlu 276 yetişkinin ikinci bir retrospektif çalışmasında, beş kadının yüksek dereceli monozomiye rağmen spontan puberte ve spontan gebelikleri olduğu izlenmiştir (111). Çalışmamızda hastaların %6,9'unun (n=2) spontan menarş (10 yaş 6 ay ve 14 yaş) olduğu görmüştür. Hastaların %58,6'sına (n=17) ortalama 13,72±1,90 yaşta pubertal indüksiyonu uygulanmıştır. Hastaların (n=17), %48,3'ünün oral, %10,3'ünün transdermal indüksiyon uygulanmıştır. Literatür

incelendiğinde Rosenfield ve ark. (237) tarafından pubertal indüksiyon uygulanan hastalarda üç yıllık estradiol tedavisinden sonra, % 80'i menarş yaşamıştır. Merkezimizde indüksiyon uygulanan 17 hastanın %82,3'ü (n=14) ilk 4 yıl içinde menarş görmüştür. İndüksiyon sonrası menarş (n=14) görülen hastaların yaşlarının ortalaması  $14,51 \pm 1,57$  yıl olarak belirlenmiştir. Verilerimizin literatürü destekler nitelikte olduğu görülmüştür.

TS, hemen hemen her organ sistemini etkileyen komorbiditelerle ilişkilidir. Konjenital kardiyovasküler defektler bu hastalarda hayatı tehdit eden en önemli patolojiyi oluşturmaktadır. TS'li erişkin hastaların %50'sinin, pediatrik hastaların %30'unun kardiyovasküler anomali ile başvurduğu bildirilmiştir (238). Genel olarak TS tanısı konulduğunda ekokardiyografinin tam kardiyovasküler değerlendirmenin bir parçası olarak rutin olarak yapılması gerektiği kabul edilmektedir (53). Çalışmamızda, 0-18 yaş arası TS hastalarında EKO ile kardiyak anormallik sıklığı %27.6 olup hastaların önceki raporlarla uyumlu bir bulgu bulunmuştur (239). Biküspit aort kapağı TS'de en sık görülen konjenital kardiyak defekt olarak bildirilmektedir (%11-16). Genel popülasyonun sadece %1-2'sinde biküspit aort kapağı bildirilmiştir. Genellikle izole bir anormalliktir. Daha sonra hipertansiyon ve aort darlığı/yetmezliğinin (%3-5) önemli bir nedeni olan aort koarktasyonu (%7-11) gelmektedir. Diğer kardiyak patolojiler arasında parsiyel anormal pulmoner venöz bağlantı, atriyal ve ventriküler septal defektler gibi yapısal defektler yer alır (121,239,240). Bu çalışmada, biküspit aort kapağı olan hastaları benzer bir oranla (%10.3) sıklığı literatürle uyumlu bulundu. Günümüzde yeni yapılan çalışmalarda TS'li hastalarda kardiyak değerlendirmede EKO yanında Kardiyak / Toraks MRG ile değerlendirildiği görülmüştür. 2014 yılında yapılan ve 173 TS hastasının kardiyak açıdan incelendiği retrospektif bir çalışmada hastaların %44.5'inde doğumsal kalp hastalığı saptanmış olup olguların %34'ünde BA , %19'unda aortik ark anomalileri tespit edilmiştir. Öncesinde yapılan çalışmalara kıyasla prevalans yüksek saptanan bu çalışmada olgular hem EKO hem de Kardiyak MRG ile değerlendirilmişlerdir (241). Ülkemizde 2011 -2018 yılları arasında 33 TS olgusunun incelendiği çalışmada EKO ile hastaların %27'sinde doğumsal kalp hastalığı saptanırken bunların %15'inin BA olduğu görülmüştür. Bu olgulara eş zamanlı uygulanan Kardiyak MRG sonrasında bir olguda daha doğumsal kalp hastalığı saptanırken , EKO ile saptanamayan 2 olguda

aort koarktasyonu saptanmıştır (242). Güncel önerilere bakıldığında adölesan ve erişkinlerde tanı anında EKO ve Kardiak MRG ile kardiyovasküler tarama yaklaşımı ve daha küçük çocuklarda genel anesteziye gerek kalmadan mümkün olan en kısa sürede Kardiak MRG tarama yapılması önerilmektedir. İlk taramada biküspit aort kapağı veya başka önemli bir hastalık yoksa, çocuklarda her 5 yılda bir, yetişkinlerde her 10 yılda bir veya gebelik öncesi dönemde tarama tekrarı önerilmektedir (53).

TS hastalarında renal patolojilerin görülme sıklığı yaklaşık %30 olarak bildirilmiştir, bu sıklık normal popülasyona göre dokuz kat daha fazladır (12,84,118). Sık görülen böbrek anomalileri at nalı böbrek, çift toplayıcı kanal sistemleri veya rotasyonel anormalliklerdir (96). Yapısal anomalilerin çoğu başlangıçta belirti vermese de hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu ve hidronefroz riski nedeniyle erken tanı önemlidir. Sonuç olarak, başta üriner sistem malformasyonları olmak üzere klinik olarak anlamlı anormalliklerin tanısına olanak sağlamak için TS'li tüm kızlarda tanı anında renal ultrasonografi yapılmalıdır(53). Ülkemizde 2010-2018 yılları arasında 107 TS hastasının incelendiği retrospektif çalışmada renal anomali sıklığı %17.9 ile literatüre göre daha düşük oranda bulunmuştur (243). Bilge ve ark. (12) tarafından yapılan 82 TS hastasının renal incelemesinde hastaların %37.8'inde renal malformasyon saptandı. Bu hastaların %29'unda at nalı böbrek , %54.8'inde çeşitli toplayıcı sistem malformasyonları, %16.2'sinde malrotasyon ve diğer pozisyonel anormallikler mevcuttu. Çalışmamızda böbrek anomali oranı %10.3 olup, bunlar en sık at nalı böbreği (%6.9), çift toplayıcı kanal sistemidir (%3.4). Renal anomali sıklığı literatüre göre çalışmamızda daha düşük bulunmuştur. Bunun bir nedeni, renal patoloji farkındalığının veya ultrasonografi kullanılabilirliğinin günümüze göre daha az olması nedeniyle hastaların renal anomali açısından yetersiz taranması olabilir. Diğer bir neden ise hastaların takiplerini kaybetmesi, USG için randevu bulamaması ve sosyoekonomik sıkıntıların getirdiği problemler olabileceği düşünülmektedir.

Östaki tüplerinin disfonksiyonuna neden olan kraniyofasiyal malformasyonlar, TS'li çocuklarda tekrarlayan orta kulak iltihabı ve buna bağlı işitme sorunlarına neden olabilir. TS'li hastalarda çocukluk çağında %30'a, erişkin dönemde ise %90'a varan oranlarda işitme problemleri görülebilmektedir (167,244).

TS'de odyolojik semptomları araştıran Dhooge ve ark. (244) tarafından yapılan prospektif bir çalışmada tekrarlayan orta kulak iltihabı %66 oranında görülürken , sensörinöral işitme kaybı hastaların %33.8'inde saptanmıştır. Ülkemizde 38 TS hastası üstünde yapılan çalışmada %68.4 hastada orta kulak iltihabı saptanırken yüksek frekansta işitme kaybı hastaların %98.7'sinde saptanmıştır (245). Çalışmamızda hastaların %3,4'ünde işitme kaybı, %27,6'sında tekrarlayan otit saptandı. Amerikan Pediatri Akademisi Genetik Komitesi tarafından önerildiği gibi, orta kulak hastalığını tespit etmek ve sekelleri önlemek için Turner sendromlu çocukların erken çocukluk döneminde dikkatli takibi gereklidir (65). Çalışmamızda işitme patolojisi ve tekrarlayan orta kulak iltihabı sıklığı diğer ülkelere göre daha düşük saptandı. İşitme kusurlarının daha düşük oranda görülmesi sadece işitme kaybı şikâyeti olan hastaların odyogram ile değerlendirilmesinden kaynaklanıyor olduğu düşünüldü.

TS hastalarında tiroid hastalıkları (tiroidit, hipotiroidi vb.) riski artar (51). Avrupa'daki birçok araştırmacı, TS'li hastalarda antitiroid antikor seviyelerinin arttığını, sıklığın %36 ila %64.8 arasında değiştiğini bildirmiştir (246–250). Radetti ve ark.(251) yaş ortalaması 15,5 olan 478 TS kadın üzerinde çalışmış ve %22,2'sinde tiroid oto antikor pozitifliği saptanmıştır. Bu hastaların %6.1'inde kompanse hipotiroidi ve hipotiroidi mevcuttu. Çalışmamızda tanı anında tiroid otoantikorları (Anti-TG ve Anti-TPO) istenen hastaların %44,8'inde (n=13) otoimmün tiroidit saptanmıştır. Altı hastada Anti-TG+, dokuz hastada Anti-TPO+ bulunurken 2 hastada her iki oto-antikor da pozitif saptanmıştır. Olguların TFT sonuçları ile oto-antikorlar birlikte değerlendirildiğinde; 11 hastada ötiroid Hashimoto, bir hastada subklinik hipotiroidi, bir hastada ise aşikâr hipotiroidi saptanmıştır. Hipotiroidisi olan hastanın l- tiroksin tedavisi düzenlenmiştir. Tiroid USG sonuçları değerlendirildiğinde, %6,9'unda (n=2) tiroidit ile uyumlu bulgu saptanmıştır (Bir olgu ötiroid hashimoto, Bir olgu aşikâr otoimmün hipotiroidizm). 2011 yılında İtalya'da Calcaterra ve ark. (250) tarafından yapılan TS tanılı hastaların Tiroid USG sonuçlarını inceleyen çalışmada 78 TS hastasının %43.8 (n=32) otoimmün tiroidit olduğu saptanmış ve hepsi USG ile değerlendirilerek heterojenite ve nodül oluşumları incelenmiştir. Literatür ile kıyaslandığında oldukça düşük pozitif USG oranına sahip olduğumuz görülmüştür. Hastaların %44,8'inde otoimmün tiroidit

saptanmasına rağmen sadece iki hastanın USG sonucunun olması çalışmamızın sınırlayıcı faktörlerinden biridir. Sosyoekonomik durum, USG randevusu bulunamaması, hastaların ve ailesinin hastalık hakkında farkındalık düzeylerinin farklı olması bu duruma yol açabilecek faktörler arasındadır.

TS'li hastalarda Çölyak hastalığına yakalanma riski normal popülasyona göre 11 kat (%2,2-8,1) artmıştır (96,252,253). Yeşilkaya ve ark. (29) tarafından yapılan çok merkezli çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış Çölyak hastalığı 18 (%2.5) hastada ve 32 (%4.5) hastada çölyak antikor pozitifliği saptanmıştır. Danimarka’da 107 TS hastası üzerinde otoimmünite prevalansının araştırıldığı bir çalışmada Çölyak otoantikor pozitifliği %18 iken çölyak hastalığı prevalansı %5 saptanmıştır (248). Otoantikorların %1’lik prevalansının bildirildiği Avrupa genel popülasyonu ile karşılaştırıldığında , TS’de Çölyak hastalığı riskinin belirgin şekilde arttığına işaret etmektedir.(254,255). Bonamico ve ark. tarafından 2002 yılında yapılan Çölyak hastalığı görülme sıklığının araştırıldığı çalışmada prevalans %6,4 olarak saptanmıştır (252). Çalışmamızdaki hastaların izleminde %6,9’unda (n=2) çölyak otoantikoru ( anti-endomisyum IgA ve anti-gliadin IgA) pozitif tespit edilmiştir. Tanı anında da antikoru pozitif olan bir hastaya biyopsi yapılmış ve patoloji de Çölyak ile uyumlu bulunmuştur. Ulusal ve uluslararası veriler ile kıyaslandığında oto-antikor pozitifliği çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte hastaların takibinde oto-antikorlarında pozitifleşme ihtimali bilinmeli ve tanısal gecikmeye sahip önemli sayıda klinik olarak sessiz vaka ortaya çıkarılmalıdır. Olguların sadece çocukluk döneminde değil , adölesan ve yetişkin döneminde de otoimmün hastalıklar açısından yakın izlenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına baktığımızda olgu sayısının az olması , tanı alan olguların fizik muayene kayıtlarının belirli bir standardizasyon olmadan kayıt edilmesi, over ve uterus volümleri incelenen olguların USG kayıtlarının düzensiz ve standardizasyon olmadan kayıt edilmesi buna bağlı olarak objektif yorum yapılamaması, EKO kayıtlarının yetersiz olması , laboratuvar değerlerinde otoimmün tiroidit saptanan hastaların tamamında Tiroid USG verilerinin değerlendirilememesi , sadece enfeksiyon şikayeti olan hastalardan işitme testi istenmesi çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Dokuz Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda takipli, 29 TS hastasının demografik, klinik, laboratuvar, genetik ve büyüme hormon tedavisine yanıtları incelenmiştir. Olgularımızın tanı yaşlarının ortalaması  $9,62 \pm 4,80$  olup Türkiye ortalamasına göre daha erken, uluslararası kaynaklara göre daha geç olduğu görüldü. Hastaların büyüme hormonu tedavisi başlama yaşlarının ortalaması  $9,26 \pm 3,61$  yıl olarak saptanması literatür ile kıyaslandığında düşük bulunmasına rağmen tarafımıza geç refere edilen olgular ve tanı yaşındaki gecikme nedeniyle 2016 yılında çıkan uzlaşi raporu önerilerindeki yaş seviyelerine henüz ulaşamamıştır. Bununla birlikte ulusal ve uluslararası veriler ile kıyaslandığında tedavi başlama yaşı merkezimizde daha düşük olarak bulunmuştur. En sık görülen sitogenetik anomali olan Monozomi X (45,X) hasta grubumuzda da benzer bulunmuştur. Monozomi X olan grubu mozaizizm takip etmiştir. Dismorfik bulgular incelendiğinde boy kısalığı Neyzi verilerine göre hesaplandığında hastaların %72,4'ünde (n=21) saptanarak en sık görülen fenotipik bulgu olmuştur. Hastaların, %51,7'sinde kubit valgus, %37,9'unda yele boyun, %31'inde meme başı ayrıklığı, %10,3'ünde kısa 4. metakarp, %13,8'inde yüksek damak, %6,9'unda skolyoz, %3,4'ünde kutanöz bulgu (ciltte nevüs) ve %3,4'ünde kalkan göğüs olduğu saptanmıştır. Hastaların dosya kağıtları incelenirken fizik muayene bulgularının tam olmaması diğer sık görülen bulguların çalışmamızda düşük olarak bulunmasını açıklamaktadır.

Çalışmamızda büyüme hormonu tedavi dozlarının ortalaması  $42,89 \pm 8,05$  olarak belirlenmiştir. Literatür ile kıyaslandığında düşük dozda başlandığı görülmüştür. Hasta grubumuzun %50'si 2016 uzlaşi raporundan önce tedavisi başlanan olgulardan oluşmakta ve bu dönemde düşük doz ile başlandığı düşünülmektedir. Bir hastada dış merkezden tarafımıza tedavi devamı için yönlendirilmiş ve başlangıç dozu  $25 \mu\text{g/kg/gün}$  olarak başlanarak kademeli olarak arttırılmıştır. Bu sebeplere bağlı olarak ortalama başlangıç dozumuzun literatür altında kaldığını düşünmekteyiz. Son 9 yılda tedavisi başlanan hastalarımızın başlangıç dozunun  $45-50 \mu\text{g/kg/gün}$  olarak verildiğini görmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların %58,6'sına (n=17) ortalama  $13,72 \pm 1,90$  yaşta pubertal indüksiyon uygulanan 17 hastanın %82,3'ü (n=14) ilk 4 yıl içinde menarş görmüştür. İndüksiyon sonrası menarş (n=14) görülen hastaların yaşlarının ortalaması  $14,51 \pm 1,57$  yıl olarak belirlenmiştir. Verilerimizin literatürü destekler nitelikte olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda böbrek anomali oranı %10.3 olup, bunlar en sık at nalı böbreği (%6.9), çift toplayıcı kanal sistemidir (%3.4). Renal anomali sıklığı literatüre göre çalışmamızda daha düşük bulunmuştur. Bunun bir nedeni, ultrasonografi kullanılabilirliğinin günümüze göre daha az olması nedeniyle hastaların renal anomali açısından yetersiz taranması olabilir. Diğer bir neden ise hastaların takiplerini kaybetmesi, USG için randevu bulamaması ve sosyoekonomik sıkıntıların getirdiği problemler olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda, 0-18 yaş arası TS hastalarında EKO ile kardiyak anormallik sıklığı %27.6 olup hastaların önceki raporlarla uyumlu bir bulgu bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların %3,4'ünde işitme kaybı, %27,6'sında tekrarlayan otit saptandı. İşitme patolojisi ve tekrarlayan orta kulak iltihabı sıklığı diğer ülkelere göre daha düşük saptandı. İşitme kusurlarının daha düşük oranda görülmesi sadece işitme kaybı şikâyeti olan hastaların odyogram ile değerlendirilmesinden kaynaklanıyor olduğu düşünüldü.

Çalışmamızdaki olgularımıza eşlik eden otoimmün hastalıklar ve metabolik sendromlar da incelenmiştir. Tanı anında tiroid otoantikörleri (Anti-TG ve Anti-TPO) istenen hastaların %44,8'inde (n=13) otoimmün tiroidit saptanmıştır. 11 tanesi ötiroid Hashimoto, 1 tanesi subklinik hipotiroidi, 1 tanesinde ise aşikâr hipotiroidi saptanmıştır. Tiroid USG sonuçları değerlendirildiğinde, %6,9'unda (n=2) tiroidit ile uyumlu bulgu saptanmıştır. Literatür ile kıyaslandığında oldukça düşük pozitif USG oranına sahip olduğumuz görülmüştür. Hastaların %44,8'inde otoimmün tiroidit saptanmasına rağmen sadece iki hastanın USG sonucunun olması çalışmamızın sınırlayıcı faktörlerinden biridir. Sosyoekonomik durum, USG randevusu bulunamaması, hastaların ve ailesinin hastalık hakkında farkındalık düzeylerinin farklı olması bu duruma yol açabilecek faktörler arasındadır. Çalışmamızdaki hastaların izleminde %6,9'unda (n=2) çölyak otoantikoru (anti-endomisyum IgA ve anti-gliadin IgA) pozitif tespit edilmiştir. Tanı anında da antikoru pozitif olan bir

hastaya biyopsi yapılmış ve patoloji de Çölyak ile uyumlu bulunmuştur. Ulusal ve uluslararası veriler ile kıyaslandığında oto-antikör pozitifliği çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamız sonucunda uluslararası çalışmalar ve uzlaşi raporlarına göre çoğunlukla benzerlikler göstermiş olsak da, mevcut uygulamada geliştirilmesi gereken bazı klinik uygulamalar bulunmaktadır. Hastaların tanı anında fizik muayene bulgularını belli bir standardizasyonda kayıt altına almak ve karyotip analizi ile tanısı kesinleşmiş tüm TS hastalarından istenmesi gereken tetkiklerin not edilerek hastaların uzun dönemde morbiditeleri açısından yakın izlenmesi gerekmektedir. Ülkemizde TS'li çok sayıda vaka ergenliğe kadar teşhis edilemeden kalmakta veya doktora başvuru çok geç olmaktadır. Klinik şüphe, bu çocukları daha erken teşhis etmemize yardımcı olabilir. Tanı konulan hastalar genellikle takipte kaybedilmektedir. Bu kızlarda TS daha erken teşhis edilirse, maksimum potansiyellerine kadar büyüme elde etmek mümkün olacaktır. Erken tanı, uygun yönetim ve takip ile multidisipliner bakım sağlamamıza ve dolayısıyla komplikasyonları önlememize yardımcı olacaktır. Bu kızların günlük yaşamlarındaki psikososyal sorunları ele almak büyük bir zorluk olmaya devam etmektedir ve pediatrik endokrinoloji kliniğinde takibin bir parçası haline gelmeli ve morbiditeyi azaltmak için yetişkin bakımına sorunsuz geçişlerini sağlamalı, TS'li hastanın yetişkinlik döneminde sürekli takip ihtiyacını fark etmesini sağlamalıyız. Ülkemizde TS'li çok sayıda vaka ergenliğe kadar tanınmamaktadır. Yüksek derecede klinik şüphe, bu çocukları daha erken teşhis etmemize yardımcı olabilir. TS daha erken teşhis edilirse, maksimum potansiyellerine kadar büyüme sağlanabilir. Erken tanı ve tedavi, multidisipliner bakım sağlamamıza ve dolayısıyla komplikasyonları önlememize yardımcı olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Classic pages in obstetrics and gynecology by Henry H. Turner. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*, vol. 23, pp. 566-574, 1938. *Am J Obstet Gynecol*. 1972 May 15;113(2):279.
2. Cui X, Cui Y, Shi L, Luan J, Zhou X, Han J. A basic understanding of Turner syndrome: Incidence, complications, diagnosis, and treatment. *Intractable Rare Dis Res*. 2018 Nov;7(4):223–8.
3. Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ, Bryant CG, Davenport ML, Quigley CA. Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life. *Pediatrics*. 2004 Sep;114(3):640–4.
4. Shankar Kikkeri N, Nagalli S. Turner Syndrome. 2022.
5. Sävendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr*. 2000 Oct;137(4):455–9.
6. Barrenäs ML, Nylén O, Hanson C. The influence of karyotype on the auricle, otitis media and hearing in Turner syndrome. *Hear Res*. 1999 Dec;138(1–2):163–70.
7. Alves C, Oliveira CS. Hearing loss among patients with Turner's syndrome: Literature review1. Vol. 80, *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. Elsevier Editora Ltda; 2014. p. 257–63.
8. Adhikary HP. Ocular manifestations of Turner's syndrome. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1981;101 (Pt 4):395–6.
9. Lowenstein EJ, Kim KH, Glick SA. Turner's syndrome in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2004 May;50(5):767–76.
10. Mary Rocco de Oliveira RI, Therezinha do Nascimento Verreschi II, Vannucci Nunes Lipay III M, Piñero Eça LI, Dourado Guedes AI, Bianco B V, et al. Y chromosome in Turner syndrome: review of the literature Cromossomo Y na síndrome de Turner: revisão da literatura. Vol. 127, *Sao Paulo Med J*. 2009.
11. Ackermann A, Bamba V. Current controversies in turner syndrome: Genetic testing, assisted reproduction, and cardiovascular risks. Vol. 1, *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*. Elsevier; 2014. p. 61–5.
12. Bilge I, Kayserili H, Emre S, Nayir A, Sirin A, Tükel T, et al. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr Nephrol*. 2000 Oct;14(12):1111–4.
13. Mortensen KH, Young L, De Backer J, Silberbach M, Collins RT, Duijnhouwer AL, et al. Cardiovascular imaging in Turner syndrome: state-of-the-art practice across the lifespan. *Heart*. 2018;104(22):1823–31.
14. Kim HK, Gottliebson W, Hor K, Backeljauw P, Gutmark-Little I, Salisbury SR, et al. Cardiovascular anomalies in Turner syndrome: spectrum, prevalence, and cardiac MRI findings in a pediatric and young adult population. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Feb;196(2):454–60.
15. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):333–42.
16. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, United Kingdom Clinical Cytogenetics Group. Mortality in women with turner

- syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;93(12):4735–42.
17. FORD C. A SEX-CHROMOSOME ANOMALY IN A CASE OF GONADAL DYSGENESIS (TURNER'S SYNDROME). *The Lancet.* 1959 Apr;273(7075):711–3.
  18. Hall JG, Gilchrist DM. Turner syndrome and its variants. *Pediatr Clin North Am.* 1990 Dec;37(6):1421–40.
  19. Ab. A. AAB. Turner Sendromu. *Konuralp Medical Journal.* 2013;5(2):53–61.
  20. Baena N, De Vigan C, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballín MR, et al. Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet A.* 2004 Aug 15;129A(1):16–20.
  21. Iyer NP, Tucker DF, Roberts SH, Moselhi M, Morgan M, Matthes JW. Outcome of fetuses with Turner syndrome: a 10-year congenital anomaly register based study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Jan;25(1):68–73.
  22. Eiben B, Bartels I, Bähr-Porsch S, Borgmann S, Gatz G, Gellert G, et al. Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet.* 1990 Oct;47(4):656–63.
  23. Azmanov DN, Milachich T V, Zaharieva BM, Michailova GI, Dimitrova VG, Karagiozova ZH, et al. Profile of chromosomal aberrations in different gestational age spontaneous abortions detected by comparative genomic hybridization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Apr;131(2):127–31.
  24. Levy B, Sigurjonsson S, Pettersen B, Maisenbacher MK, Hall MP, Demko Z, et al. Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis. *Obstetrics and gynecology.* 2014 Aug;124(2 Pt 1):202–9.
  25. Romero ST, Geiersbach KB, Paxton CN, Rose NC, Schisterman EF, Branch DW, et al. Differentiation of genetic abnormalities in early pregnancy loss. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Jan;45(1):89–94.
  26. Hassold T, Pettay D, Robinson A, Uchida I. Molecular studies of parental origin and mosaicism in 45,X conceptuses. *Hum Genet.* 1992 Aug;89(6):647–52.
  27. Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM, Working Group of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med.* 2010 Jan;12(1):52–5.
  28. Huang AC, Olson SB, Maslen CL. A Review of Recent Developments in Turner Syndrome Research. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021 Oct 23;8(11):138.
  29. Yeşilkaya E, Bereket A, Darendeliler F, Baş F, Poyrazoğlu Ş, Küçükemre Aydın B, et al. Turner syndrome and associated problems in Turkish children: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015 Mar;7(1):27–36.
  30. Jacobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D, et al. Turner syndrome: a cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet.* 1997 Nov;61(Pt 6):471–83.
  31. dos Santos AP, Andrade JGR, Piveta CSC, de Paulo J, Guerra G, de Mello MP, et al. Screening of Y chromosome microdeletions in 46,XY partial gonadal dysgenesis and in patients with a 45,X/46,XY karyotype or its variants. *BMC Med Genet.* 2013 Nov 5;14:115.

32. Jorge AAL, Nishi MY, Funari MFA, Souza SC, Arnhold IJP, Mendonça BB. [Short stature caused by SHOX gene haploinsufficiency: from diagnosis to treatment]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008 Jul;52(5):765–73.
33. Huber C, Rosilio M, Munnich A, Cormier-Daire V, French SHOX GeNeSIS Module. High incidence of SHOX anomalies in individuals with short stature. *J Med Genet*. 2006 Sep;43(9):735–9.
34. Ross JL, Kowal K, Quigley CA, Blum WF, Cutler GB, Crowe B, et al. The phenotype of short stature homeobox gene (SHOX) deficiency in childhood: contrasting children with Leri-Weill dyschondrosteosis and Turner syndrome. *J Pediatr*. 2005 Oct;147(4):499–507.
35. Ross JL, Scott C, Marttila P, Kowal K, Nass A, Papenhausen P, et al. Phenotypes Associated with SHOX Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Dec;86(12):5674–80.
36. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet*. 1997 May;16(1):54–63.
37. Oliveira CS, Alves C. The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome. *Endocrinología y Nutrición*. 2011 Oct;58(8):433–42.
38. Toniolo D, Rizzolio F. X chromosome and ovarian failure. *Semin Reprod Med*. 2007 Jul;25(4):264–71.
39. Wyss D, DeLozier CD, Daniell J, Engel E. Structural anomalies of the X chromosome: personal observation and review of non-mosaic cases. *Clin Genet*. 1982 Feb;21(2):145–59.
40. Lachlan KL, Youings S, Costa T, Jacobs PA, Thomas NS. A clinical and molecular study of 26 females with Xp deletions with special emphasis on inherited deletions. *Hum Genet*. 2006 Jan;118(5):640–51.
41. Bondy C, Bakalov VK, Cheng C, Olivieri L, Rosing DR, Arai AE. Bicuspid aortic valve and aortic coarctation are linked to deletion of the X chromosome short arm in Turner syndrome. *J Med Genet*. 2013 Oct;50(10):662–5.
42. Corbitt H, Morris SA, Gravholt CH, Mortensen KH, Tippner-Hedges R, Silberbach M, et al. TIMP3 and TIMP1 are risk genes for bicuspid aortic valve and aortopathy in Turner syndrome. *PLoS Genet*. 2018 Oct;14(10):e1007692.
43. Malhotra R, Shukla R, Kabra M, Gupta Y, Jyotsna VP, Khadgawat R. Impact of parental origin of X-chromosome on clinical and biochemical profile in Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020 Sep 25;33(9):1155–63.
44. Lepage JF, Hong DS, Mazaika PK, Raman M, Sheau K, Marzelli MJ, et al. Genomic imprinting effects of the X chromosome on brain morphology. *J Neurosci*. 2013 May 8;33(19):8567–74.
45. Hinton RB, Opoka AM, Ojarikre OA, Wilkinson LS, Davies W. Preliminary Evidence for Aortopathy and an X-Linked Parent-of-Origin Effect on Aortic Valve Malformation in a Mouse Model of Turner Syndrome. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2015 Jul 10;2(3):190–9.
46. Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CCM, Verhaak CM, Netea-Maier RT, Otten BJ, et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Sep;96(9):E1517-26.

47. Sylvén L, Hagenfeldt K, Brøndum-Nielsen K, von Schoultz B. Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment and social life. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1991 Oct;125(4):359–65.
48. Freriks K, Beerendonk CCM, Timmermans J, Braat DDM, Hermus ARMM, Timmers HJLM. [Turner syndrome in adulthood: the need for multidisciplinary care]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007 Jul 21;151(29):1616–22.
49. El-Mansoury M, Barrenäs ML, Bryman I, Hanson C, Larsson C, Wilhelmsen L, et al. Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 May;66(5):744–51.
50. Miguel-Neto J, Carvalho AB, Marques-de-Faria AP, Guerra-Júnior G, Maciel-Guerra AT. New approach to phenotypic variability and karyotype-phenotype correlation in Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016 Apr;29(4):475–9.
51. Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2004 Dec;151(6):657–87.
52. Noordman I, Duijnhouwer A, Kapusta L, Kempers M, Roeleveld N, Schokking M, et al. Phenotype in girls and women with Turner syndrome: Association between dysmorphic features, karyotype and cardio-aortic malformations. *Eur J Med Genet*. 2018 Jun;61(6):301–6.
53. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017 Sep;177(3):G1–70.
54. Ranke MB, Grauer ML. Adult Height in Turner Syndrome: Results of a Multinational Survey 1993. *Horm Res*. 1994;42(3):90–4.
55. Isojima T, Yokoya S. Growth in girls with Turner syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 12;13.
56. AL ADK, ŞÜKÜR NM, ÖZTURAN EK, ÖZTÜRK AP, POYRAZOĞLU Ş, BAŞ F, et al. Body proportions in patients with Turner syndrome on growth hormone treatment. *Turk J Med Sci*. 2023 Jan 1;53(2):518–25.
57. Sybert VP, McCauley E. Turner's Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2004 Sep 16;351(12):1227–38.
58. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child*. 1985 Oct 1;60(10):932–5.
59. Helena Mangs A, Morris B. The Human Pseudoautosomal Region (PAR): Origin, Function and Future. *Curr Genomics*. 2007 Apr 1;8(2):129–36.
60. Backeljauw P, et al. Sperling Pediatric Endocrinology. In: *Sperling Pediatric Endocrinology*. 2021. p. 627–60.
61. Ottesen AM, Aksglaede L, Garn I, Tartaglia N, Tassone F, Gravholt CH, et al. Increased number of sex chromosomes affects height in a nonlinear fashion: A study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet A*. 2010 May;152A(5):1206–12.
62. Marchini A, Ogata T, Rappold GA. A Track Record on SHOX: From Basic Research to Complex Models and Therapy. *Endocr Rev*. 2016 Aug 1;37(4):417–48.

63. Binder G, Fritsch H, Schweizer R, Ranke MB. Radiological Signs of Leri-Weill Dyschondrosteosis in Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2001;55(2):71–6.
64. Yoon SH, Kim GY, Choi GT, Do JT. Organ Abnormalities Caused by Turner Syndrome. *Cells*. 2023 May 11;12(10).
65. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, et al. Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jul;86(7):3061–9.
66. Carel JC, Mathivon L, Gendrel C, Ducret JP, Chaussain JL. Near Normalization of Final Height with Adapted Doses of Growth Hormone in Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 May 1;83(5):1462–6.
67. van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T, Sas TCJ, Jansen M, Otten BJ, et al. Final Height in Girls with Turner Syndrome after Long-Term Growth Hormone Treatment in Three Dosages and Low Dose Estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar 1;88(3):1119–25.
68. Sas TCJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Gera Hoorweg-Nijman JJ, et al. Normalization of Height in Girls with Turner Syndrome after Long-Term Growth Hormone Treatment: Results of a Randomized Dose-Response Trial<sup>1</sup>. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Dec;84(12):4607–12.
69. Bereket A, Turan S, Elçioğlu N, Hacıhanefioğlu S, Memioğlu N, Baş F, et al. Adult height in Turkish patients with Turner syndrome without growth hormone treatment. *Turk J Pediatr*. 2008;50(5):415–7.
70. Linglart A, Cabrol S, Berlier P, Stuckens C, Wagner K, de Kerdanet M, et al. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2011 Jun;164(6):891–7.
71. Ross J, Lee PA, Gut R, Germak J. Impact of age and duration of growth hormone therapy in children with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(6):392–9.
72. Ozgen IT, Adal E, Unuvar T, Onal H, Sarikaya AS, Akin L. Response to growth hormone therapy in patients with Turner syndrome. *Turk Pediatri Ars*. 2013 Dec 1;48(4):294–8.
73. Brook CG, Mürset G, Zachmann M, Prader A. Growth in children with 45,XO Turner's syndrome. *Arch Dis Child*. 1974 Oct;49(10):789–95.
74. Ranke MB, Pflüger H, Rosendahl W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR, et al. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 1983 Dec;141(2):81–8.
75. Ranke MB, Stubbe P, Majewski F, Bierich JR. Spontaneous growth in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1988;343:22–30.
76. Gravholt CH. Aspects of the treatment of Turner syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2001 Oct 24;2(10):1633–47.
77. Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, Latortue-Albino P, Erwin PJ, Murad MH. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017 Feb 29;55(2):366–75.
78. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Windh M, Wilhelmsen L. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome-importance of growth promoting and oestrogen therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Oct;51(4):497–502.

79. Elsheikh M, Conway G, Wass J. Medical problems in adult women with Turner's syndrome. *Ann Med*. 1999 Apr 1;31(2):99–105.
80. Gussinyé M, Terrades P, Yeste D, Vicens-Calvet E, Carrascosa A. Low Areal Bone Mineral Density Values in Adolescents and Young Adult Turner Syndrome Patients Increase after Long-Term Transdermal Estradiol Therapy. *Horm Res Paediatr*. 2000;54(3):131–5.
81. Wasserman H, Backeljauw PF, Khoury JC, Kalkwarf HJ, Gordon CM. Bone fragility in Turner syndrome: Fracture prevalence and risk factors determined by a national patient survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Jul;89(1):46–55.
82. Holroyd CR, Davies JH, Taylor P, Jameson K, Rivett C, Cooper C, et al. Reduced cortical bone density with normal trabecular bone density in girls with Turner syndrome. *Osteoporosis International*. 2010 Dec 5;21(12):2093–9.
83. Makishima T, King K, Brewer CC, Zalewski CK, Butman J, Bakalov VK, et al. Otolaryngologic markers for the early diagnosis of Turner syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Nov;73(11):1564–7.
84. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner's Syndrome in Adulthood. *Endocr Rev*. 2002 Feb 1;23(1):120–40.
85. Urbach A, Benvenisty N. Studying Early Lethality of 45,XO (Turner's Syndrome) Embryos Using Human Embryonic Stem Cells. *PLoS One*. 2009 Jan 12;4(1):e4175.
86. Watkin P. The age of onset and progression of sensorineural hearing loss in Turner's syndrome and its relationship to SHOX deficiency: A case report. *Hearing Balance Commun*. 2013 Mar 18;11(1):39–46.
87. Morimoto N, Tanaka T, Taiji H, Horikawa R, Naiki Y, Morimoto Y, et al. Hearing loss in Turner syndrome. *J Pediatr*. 2006 Nov;149(5):697-701.e3.
88. Parkin M, Walker P. Hearing loss in Turner syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Feb;73(2):243–7.
89. Nguyen HH, Wong P, Strauss BJ, Jones G, Ebeling PR, Milat F, et al. Delay in estrogen commencement is associated with lower bone mineral density in Turner syndrome. *Climacteric*. 2017 Sep 3;20(5):436–41.
90. Itonaga T, Koga E, Nishigaki S, Kawai M, Sakakibara H, Hasegawa Y. A retrospective multicenter study of bone mineral density in adolescents and adults with Turner syndrome in Japan. *Endocr J*. 2020;67(10):1023–8.
91. Cameron-Pimblett A, Davies MC, Burt E, Talaulikar VS, La Rosa C, King TFJ, et al. Effects of Estrogen Therapies on Outcomes in Turner Syndrome: Assessment of Induction of Puberty and Adult Estrogen Use. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jul 1;104(7):2820–6.
92. Nakamura T, Tsuburai T, Tokinaga A, Nakajima I, Kitayama R, Imai Y, et al. Efficacy of estrogen replacement therapy (ERT) on uterine growth and acquisition of bone mass in patients with Turner syndrome. *Endocr J*. 2015;62(11):965–70.
93. Nishigaki S, Itonaga T, Hasegawa Y, Kawai M. Starting age of oestrogen-progestin therapy is negatively associated with bone mineral density in young adults with Turner syndrome independent of age and body mass index. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Jul 3;95(1):84–91.
94. Marx JS, Pagadala M, Carney J, Gerlach E, Swiatek P, Zabinsky JA, et al. Scoliosis and Kyphosis Prevalence in Turner Syndrome: A Retrospective

- Review at a Pediatric Tertiary Care Medical Center. *J Pediatr Orthop*. 43(5):299–302.
95. Elder DA, Roper MG, Henderson RC, Davenport ML. Kyphosis in a Turner syndrome population. *Pediatrics*. 2002 Jun;109(6):e93.
  96. Lippe B. Turner syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1991 Mar;20(1):121–52.
  97. Cleemann L, Holm K, Fallentin E, Skouby SO, Smedegaard H, Møller N, et al. Uterus and ovaries in girls and young women with Turner syndrome evaluated by ultrasound and magnetic resonance imaging. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Jun;74(6):756–61.
  98. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtillot C, Salenave S, Brac de la Perrière A, et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Human Reproduction*. 2016 Apr;31(4):782–8.
  99. Birkebaek N, Crüger D, Hansen J, Nielsen J, Bruun-Petersen G. Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. *Clin Genet*. 2002 Jan;61(1):35–9.
  100. Hadnott TN, Gould HN, Gharib AM, Bondy CA. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience. *Fertil Steril*. 2011 Jun;95(7):2251–6.
  101. Bryman I, Sylvén L, Berntorp K, Innala E, Bergström I, Hanson C, et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertil Steril*. 2011 Jun;95(8):2507–10.
  102. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec*. 1966 Jul;155(3):369–83.
  103. Reynaud K, Cortvrindt R, Verlinde F, De Schepper J, Bourgain C, Smitz J. Number of ovarian follicles in human fetuses with the 45,X karyotype. *Fertil Steril*. 2004 Apr;81(4):1112–9.
  104. Viuff M, Gravholt CH. Turner Syndrome and Fertility. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2022 Aug;83(4):244–9.
  105. da Silva Negreiros LP, Bolina ER, Guimarães MM. Pubertal development profile in patients with Turner syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2014 Jan 29;0(0).
  106. Prakash SK, Crenshaw ML, Backeljauw PF, Silberbach M, Scurlock C, Culin DD, et al. 45,X mosaicism in a population-based biobank: implications for Turner syndrome. *Genetics in Medicine*. 2019 Aug;21(8):1882–3.
  107. Viuff MH, Just J, Brun S, Dam TV, Hansen M, Melgaard L, et al. Women With Turner Syndrome Are Both Estrogen and Androgen Deficient: The Impact of Hormone Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jun 16;107(7):1983–93.
  108. Hagen CP, Main KM, Kjaergaard S, Juul A. FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype: longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty. *Human Reproduction*. 2010 Dec 1;25(12):3134–41.
  109. Lunding SA, Aksglaede L, Anderson RA, Main KM, Juul A, Hagen CP, et al. AMH as Predictor of Premature Ovarian Insufficiency: A Longitudinal Study of 120 Turner Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jul;100(7):E1030–8.

110. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jun;82(6):1810–3.
111. Hadnott TN, Gould HN, Gharib AM, Bondy CA. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience. *Fertil Steril.* 2011 Jun;95(7):2251–6.
112. Bakalov VK, Shawker T, Cenicerros I, Bondy CA. Uterine Development in Turner Syndrome. *J Pediatr.* 2007 Nov;151(5):528-531.e1.
113. Paterson WF, Hollman AS, Donaldson MDC. Poor uterine development in Turner syndrome with oral oestrogen therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 Mar;56(3):359–65.
114. Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med.* 1999 Apr 1;31(2):106–10.
115. Cauldwell M, Steer P, Adamson D, Alexander C, Allen L, Bhagra C, et al. Pregnancies in women with Turner syndrome: a retrospective multicentre UK study. *BJOG.* 2022 Apr 4;129(5):796–803.
116. Practice Committee of American Society For Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril.* 2012 Feb;97(2):282–4.
117. Cramer JW, Bartz PJ, Simpson PM, Zangwill SD. The spectrum of congenital heart disease and outcomes after surgical repair among children with Turner syndrome: a single-center review. *Pediatr Cardiol.* 2014 Feb;35(2):253–60.
118. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol.* 1998 Feb;51(2):147–58.
119. Silberbach M, Roos-Hesselink JW, Andersen NH, Braverman AC, Brown N, Collins RT, et al. Cardiovascular Health in Turner Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med.* 2018 Oct;11(10).
120. Kim HK, Gottliebson W, Hor K, Backeljauw P, Gutmark-Little I, Salisbury SR, et al. Cardiovascular anomalies in Turner syndrome: spectrum, prevalence, and cardiac MRI findings in a pediatric and young adult population. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Feb;196(2):454–60.
121. Gøtzsche CO, Krag-Olsen B, Nielsen J, Sørensen KE, Kristensen BO. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child.* 1994 Nov;71(5):433–6.
122. Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, Ho VB, Arai AE, Rosing DR, et al. Aortic Valve Disease in Turner Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008 May;51(19):1904–9.
123. Allybocus ZA, Wang C, Shi Hr, Wu Qh. Endocrinopathies and cardiopathies in patients with Turner syndrome. *Climacteric.* 2018 Nov 2;21(6):536–41.
124. Viuff MH, Trolle C, Wen J, Jensen JM, Nørgaard BL, Gutmark EJ, et al. Coronary artery anomalies in Turner Syndrome. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2016 Nov;10(6):480–4.
125. Koenraadt WMC, Siebelink HMJ, Bartelings MM, Schalijs MJ, van der Vlugt MJ, van den Bosch AE, et al. Coronary anatomy in Turner syndrome versus patients with isolated bicuspid aortic valves. *Heart.* 2019 May;105(9):701–7.

126. Krüger T, Forkavets O, Veseli K, Lausberg H, Vöhringer L, Schneider W, et al. Ascending aortic elongation and the risk of dissection. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016 Aug;50(2):241–7.
127. Miyabara S, Nakayama M, Suzumori K, Yonemitsu N, Sugihara H. Developmental analysis of cardiovascular system of 45,X fetuses with cystic hygroma. *Am J Med Genet*. 1997 Jan 20;68(2):135–41.
128. Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, Timmreck LS, Klipstein S, Reindollar RH. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril*. 2003 Sep;80(3):498–501.
129. Practice Committee of American Society For Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril*. 2012 Feb;97(2):282–4.
130. Nathwani, Unwin, Brook, Hindmarsh. Blood pressure and Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Mar;52(3):363–70.
131. Nathwani NC, Unwin R, Brook CG, Hindmarsh PC. The influence of renal and cardiovascular abnormalities on blood pressure in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Mar;52(3):371–7.
132. Sandahl K, Wen J, Erlandsen M, Andersen NH, Gravholt CH. Natural History of Hypertension in Turner Syndrome During a 12-Year Pragmatic Interventional Study. *Hypertension*. 2020 Nov;76(5):1608–15.
133. Bondy CA. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan;92(1):10–25.
134. Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular Phenotype in Turner Syndrome—Integrating Cardiology, Genetics, and Endocrinology. *Endocr Rev*. 2012 Oct 1;33(5):677–714.
135. Choi Y, Hoffman J, Alarcon L, Pfau J, Bolourchi M. Neonatal arrhythmias in Turner syndrome: a case report and review of the literature. *Eur Heart J Case Rep*. 2021 Apr 5;5(4).
136. Ogawa T, Takizawa F, Mukoyama Y, Ogawa A, Ito J. Renal morphology and function from childhood to adulthood in Turner syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2021 Jun 22;25(6):633–40.
137. Izumita Y, Nishigaki S, Satoh M, Takubo N, Numakura C, Takahashi I, et al. Retrospective study of the renal function using estimated glomerular filtration rate and congenital anomalies of the kidney-urinary tract in pediatric Turner syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2020 Nov 4;60(6):175–9.
138. Egli F, Stalder G. Malformations of kidney and urinary tract in common chromosomal aberrations. *Hum Genet*. 1973;18(1).
139. Koulouri O, Ostberg J, Conway GS. Liver dysfunction in Turner’s syndrome: prevalence, natural history and effect of exogenous oestrogen. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Aug;69(2):306–10.
140. Roulot D, Degott C, Chazouillères O, Oberti F, Calès P, Carbonell N, et al. Vascular involvement of the liver in Turner’s syndrome. *Hepatology*. 2004 Jan;39(1):239–47.
141. Ostberg JE, Thomas EL, Hamilton G, Attar MJH, Bell JD, Conway GS. Excess visceral and hepatic adipose tissue in Turner syndrome determined by

- magnetic resonance imaging: estrogen deficiency associated with hepatic adipose content. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90(5):2631–5.
142. Larizza D, Locatelli M, Vitali L, Viganò C, Calcaterra V, Tinelli C, et al. Serum liver enzymes in Turner syndrome. *Eur J Pediatr.* 2000 Mar;159(3):143–8.
  143. Elsheikh M, Hodgson HJ, Wass JA, Conway GS. Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Aug;55(2):227–31.
  144. Gravholt CH, Poulsen HE, Ott P, Christiansen JS, Vilstrup H. Quantitative liver functions in Turner syndrome with and without hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol.* 2007 Jun;156(6):679–86.
  145. Shimizu I, Kohno N, Tamaki K, Shono M, Huang HW, He JH, et al. Female hepatology: favorable role of estrogen in chronic liver disease with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007 Aug 28;13(32):4295–305.
  146. Caprio S, Boulware S, Diamond M, Sherwin RS, Carpenter TO, Rubin K, et al. Insulin resistance: an early metabolic defect of Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Apr;72(4):832–6.
  147. Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CCM, Verhaak CM, Netea-Maier RT, Otten BJ, et al. Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96(9):E1517-26.
  148. Bakalov VK, Cheng C, Zhou J, Bondy CA. X-chromosome gene dosage and the risk of diabetes in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3289–96.
  149. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, United Kingdom Clinical Cytogenetics Group. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;93(12):4735–42.
  150. Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes LU, Christiansen E, Schmitz O, et al. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care.* 1998 Jul;21(7):1062–70.
  151. Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ, Luo ML, Yanovski JA, Nelson LM, et al. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3516–20.
  152. Wooten N, Bakalov VK, Hill S, Bondy CA. Reduced abdominal adiposity and improved glucose tolerance in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;93(6):2109–14.
  153. De Sanctis V, Khater D. Autoimmune diseases in Turner syndrome: an overview. *Acta Biomed.* 2019 Sep 6;90(3):341–4.
  154. Mårild K, Størdal K, Hagman A, Ludvigsson JF. Turner Syndrome and Celiac Disease: A Case-Control Study. *Pediatrics.* 2016 Feb;137(2):e20152232.
  155. El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in turner syndrome: results of a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Apr;90(4):2131–5.
  156. Elsheikh M, Wass JA, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome--the association with karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Aug;55(2):223–6.

157. Bakalov VK, Gutin L, Cheng CM, Zhou J, Sheth P, Shah K, et al. Autoimmune disorders in women with turner syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency. *J Autoimmun.* 2012 Jun;38(4):315–21.
158. Medeiros CC, Marini SH, Baptista MT, Guerra G, Maciel-Guerra AT. Turner's syndrome and thyroid disease: a transverse study of pediatric patients in Brazil. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000 Apr;13(4):357–62.
159. Frost AR, Band MM, Conway GS. Serological screening for coeliac disease in adults with Turner's syndrome: prevalence and clinical significance of endomysium antibody positivity. *Eur J Endocrinol.* 2009 Apr;160(4):675–9.
160. Esen I, Vidinlisan MS, Demirel F, Yakut HI. Clinical Features of 40 Cases with Turner Syndrome. *Tuberculin Skin Test in Children.* 2010 May 31;10(1):29–32.
161. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Jan;40(1):1–19.
162. Denniston A. Turner's syndrome. *Lancet.* 358(9299):2169–70.
163. Chrousos GA, Ross JL, Chrousos G, Chu FC, Kenigsberg D, Cutler G, et al. Ocular findings in Turner syndrome. A prospective study. *Ophthalmology.* 1984 Aug;91(8):926–8.
164. Adhikary HP. Ocular manifestations of Turner's syndrome. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1981;101 (Pt 4):395–6.
165. Wikiera B, Mulak M, Koltowska-Haggstrom M, Noczynska A. The presence of eye defects in patients with Turner syndrome is irrespective of their karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Dec;83(6):842–8.
166. Anderson H, Filipsson R, Fluor E, Koch B, Lindsten J, Wedenberg E. Hearing impairment in Turner's syndrome. *Acta Otolaryngol.* 1969;Suppl 247:1-26.
167. Stenberg AE, Nylén O, Windh M, Hulcrantz M. Otological problems in children with Turner's syndrome. *Hear Res.* 1998 Oct;124(1–2):85–90.
168. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *The Lancet.* 2001 Jul;358(9278):309–14.
169. Becker B, Jospe N, Goldsmith LA. Melanocytic nevi in Turner syndrome. *Pediatr Dermatol.* 1994 Jun;11(2):120–4.
170. Larralde M, Gardner SS, Torrado M V, Fernhoff PM, Santos Muñoz AE, Spraker MK, et al. Lymphedema as a postulated cause of cutis verticis gyrata in Turner syndrome. *Pediatr Dermatol.* 1998;15(1):18–22.
171. Reiss AL, Mazzocco MMM, Greenlaw R, Freund LS, Ross JL. Neurodevelopmental effects of X monosomy: A volumetric imaging study. *Ann Neurol.* 1995 Nov;38(5):731–8.
172. MURPHY D. X-chromosome effects on female brain: a magnetic resonance imaging study of Turner's syndrome. *The Lancet.* 1993 Nov;342(8881):1197–200.
173. Cutter WJ, Daly EM, Robertson DMW, Chitnis XA, van Amelsvoort TAMJ, Simmons A, et al. Influence of X Chromosome and Hormones on Human Brain Development: A Magnetic Resonance Imaging and Proton Magnetic

- Resonance Spectroscopy Study of Turner Syndrome. *Biol Psychiatry*. 2006 Feb;59(3):273–83.
174. Rovet JF. The Psychoeducational Characteristics of Children with Turner Syndrome. *J Learn Disabil*. 1993 May 18;26(5):333–41.
  175. Ross J, Zinn A, McCauley E. Neurodevelopmental and psychosocial aspects of Turner syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2000;6(2):135–41.
  176. Good CD, Lawrence K, Thomas NS, Price CJ, Ashburner J, Friston KJ, et al. Dosage-sensitive X-linked locus influences the development of amygdala and orbitofrontal cortex, and fear recognition in humans. *Brain*. 2003 Nov;126(11):2431–46.
  177. Walter E, Mazaika PK, Reiss AL. Insights into brain development from neurogenetic syndromes: evidence from fragile X syndrome, Williams syndrome, Turner syndrome and velocardiofacial syndrome. *Neuroscience*. 2009 Nov;164(1):257–71.
  178. Brown WE, Kesler SR, Eliez S, Warsofsky IS, Haberecht M, Reiss AL. A volumetric study of parietal lobe subregions in Turner syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2007 Feb 13;46(9):607–9.
  179. Kesler SR, Garrett A, Bender B, Yankowitz J, Zeng SM, Reiss AL. Amygdala and hippocampal volumes in Turner syndrome: a high-resolution MRI study of X-monosomy. *Neuropsychologia*. 2004 Jan;42(14):1971–8.
  180. Murphy DGM, Mentis MJ, Pietrini P, Grady C, Daly E, Haxby J V., et al. A PET study of turner's syndrome: Effects of sex steroids and the X chromosome on brain. *Biol Psychiatry*. 1997 Feb;41(3):285–98.
  181. Clark C, Klonoff H, Hayden M. Regional Cerebral Glucose Metabolism in Turner Syndrome. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 1990 May 18;17(2):140–4.
  182. KUNTSI J, SKUSE D, ELGAR K, MORRIS E, TURNER C. Ring-X chromosomes: their cognitive and behavioural phenotype. *Ann Hum Genet*. 2000 Jul;64(4):295–305.
  183. Swauger S, Backeljauw P, Hornung L, Shafer J, Casnellie L, Gutmark-Little I. Age at and indication for diagnosis of Turner syndrome in the pediatric population. *Am J Med Genet A*. 2021 Nov;185(11):3411–7.
  184. Binder G, Koch A, Wajs E, Ranke MB. Nested polymerase chain reaction study of 53 cases with Turner's syndrome: is cytogenetically undetected Y mosaicism common? *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Dec;80(12):3532–6.
  185. Azcona C, Bareille P, Stanhope R. Lesson of the week: Turner's syndrome mosaicism in patients with a normal blood lymphocyte karyotype. *BMJ*. 1999 Mar 27;318(7187):856–7.
  186. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Oct 18;15(10):601–14.
  187. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep;92(9):3406–16.
  188. Quigley CA, Fechner PY, Geffner ME, Eugster EA, Ross JL, Habiby RL, et al. Prevention of Growth Failure in Turner Syndrome: Long-Term Results of

- Early Growth Hormone Treatment in the ‘Toddler Turner’ Cohort. *Horm Res Paediatr*. 2021;94(1–2):18–35.
189. Ari M, Bakalov VK, Hill S, Bondy CA. The effects of growth hormone treatment on bone mineral density and body composition in girls with turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4302–5.
  190. Gault EJ, Cole TJ, Casey S, Hindmarsh PC, Betts P, Dunger DB, et al. Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner syndrome: final analysis of the UK randomised placebo-controlled trial. *Arch Dis Child*. 2021 Jan;106(1):74–6.
  191. Mohamed S, Alkofide H, Adi YA, Amer YS, AlFaleh K. Oxandrolone for growth hormone-treated girls aged up to 18 years with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Oct 30;2019(10).
  192. Klein KO, Rosenfield RL, Santen RJ, Gawlik AM, Backeljauw PF, Gravholt CH, et al. Estrogen Replacement in Turner Syndrome: Literature Review and Practical Considerations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 May 1;103(5):1790–803.
  193. Visser JA, Hokken-Koelega ACS, Zandwijken GRJ, Limacher A, Ranke MB, Flück CE. Anti-Müllerian hormone levels in girls and adolescents with Turner syndrome are related to karyotype, pubertal development and growth hormone treatment. *Hum Reprod*. 2013 Jul;28(7):1899–907.
  194. Hamza RT, Mira MF, Hamed AI, Ezzat T, Sallam MT. Anti-Müllerian hormone levels in patients with turner syndrome: Relation to karyotype, spontaneous puberty, and replacement therapy. *Am J Med Genet A*. 2018 Sep;176(9):1929–34.
  195. Fechner PY, Davenport ML, Qualy RL, Ross JL, Gunther DF, Eugster EA, et al. Differences in follicle-stimulating hormone secretion between 45,X monosomy Turner syndrome and 45,X/46,XX mosaicism are evident at an early age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec;91(12):4896–902.
  196. Mauras N, Torres-Santiago L, Taboada M, Santen R. Estrogen therapy in Turner syndrome: does the type, dose and mode of delivery matter? *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012 May;9 Suppl 2:718–22.
  197. Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M, Unanue N, Klein KO, Singh R, et al. Metabolic effects of oral versus transdermal 17 $\beta$ -estradiol (E<sub>2</sub>): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):2716–24.
  198. Backeljauw P, Klein K. Sex hormone replacement therapy for individuals with Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019 Mar;181(1):13–7.
  199. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost*. 2012 Nov;10(11):2277–86.
  200. Lanes R, Lindberg A, Carlsson M, Chrysis D, Aydin F, Camacho-Hübner C, et al. Near Adult Height in Girls with Turner Syndrome Treated with Growth Hormone Following Either Induced or Spontaneous Puberty. *J Pediatr*. 2019 Sep;212:172–179.e1.

201. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, et al. Growth Hormone plus Childhood Low-Dose Estrogen in Turner's Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2011 Mar 31;364(13):1230–42.
202. Neely EK, Marcus R, Rosenfeld RG, Bachrach LK. Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Apr;76(4):861–6.
203. Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, Latortue-Albino P, Erwin PJ, Murad MH. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017 Feb;55(2):366–75.
204. Ostberg JE, Donald AE, Halcox JPJ, Storry C, McCarthy C, Conway GS. Vasculopathy in Turner syndrome: arterial dilatation and intimal thickening without endothelial dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Sep;90(9):5161–6.
205. Ross JL, Roeltgen D, Feuillan P, Kushner H, Cutler GB. Use of estrogen in young girls with Turner syndrome: effects on memory. *Neurology*. 2000 Jan 11;54(1):164–70.
206. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015 Dec;7(4):280–93.
207. Demir K, Özen S, Konakçı E, Aydın M, Darendeliler F. A Comprehensive Online Calculator for Pediatric Endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS Metrics. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017 Jun 1;9(2):182–4.
208. Baumgartner RN, Roche AF, Himes JH. Incremental growth tables: supplementary to previously published charts. *Am J Clin Nutr*. 1986 May;43(5):711–22.
209. Roche AF, Wainer H, Thissen D. The RWT method for the prediction of adult stature. *Pediatrics*. 1975 Dec;56(6):1027–33.
210. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006 Apr;450:76–85.
211. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007 Sep;85(9):660–7.
212. Guven B, Can M, Mungan G, Acikgoz S. Reference values for serum levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3) in the West Black Sea region of Turkey. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013 Mar;73(2):135–40.
213. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*. 1976 Mar;51(3):170–9.
214. Hickman TB, Briefel RR, Carroll MD, Rifkind BM, Cleeman JI, Maurer KR, et al. Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4-19 years: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Med (Baltim)*. 1998;27(6):879–90.

215. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992 Mar;89(3 Pt 2):525–84.
216. Valerio G, Licenziati MR, Iannuzzi A, Franzese A, Siani P, Riccardi G, et al. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006 May;16(4):279–84.
217. Pavlik EJ, DePriest PD, Gallion HH, Ueland FR, Reedy MB, Kryscio RJ, et al. Ovarian volume related to age. *Gynecol Oncol*. 2000 Jun;77(3):410–2.
218. Massa G, Verlinde F, De Schepper J, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M, et al. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child*. 2005 Mar;90(3):267–8.
219. Simm D, Degenhardt K, Gerdemann C, Völkl TMK, Rauch A, Dörr HG. [Chronological age of patients with Turner syndrome at diagnosis]. *Klin Padiatr*. 2008;220(1):16–20.
220. Soodhana Mohan D, Hegde A, Hebbal Nagarajappa V, Palany R. Clinical Profile of Turner Syndrome: A Tertiary Center Experience. *Dubai Diabetes and Endocrinology Journal*. 2023 Mar 17;1–5.
221. Wikiera B, Bieniasz J, Barg E, Głab E, Noczyńska A. [Lipoprotein a (Lp(a)) in patients with Turner's syndrome]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2010;16(1):29–32.
222. Iyer NP, Tucker DF, Roberts SH, Moselhi M, Morgan M, Matthes JW. Outcome of fetuses with Turner syndrome: a 10-year congenital anomaly register based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Jan;25(1):68–73.
223. Prakash S, Guo D, Maslen CL, Silberbach M, Milewicz D, Bondy CA, et al. Single-nucleotide polymorphism array genotyping is equivalent to metaphase cytogenetics for diagnosis of Turner syndrome. *Genet Med*. 2014 Jan;16(1):53–9.
224. Catović A. Cytogenetics findings at Turner Syndrome and their correlation with clinical findings. *Bosn J Basic Med Sci*. 2005 Aug;5(3):54–8.
225. Zelinska N, Shevchenko I, Globa E. Nationwide Study of Turner Syndrome in Ukrainian Children: Prevalence, Genetic Variants and Phenotypic Features. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018 Jul 31;10(3):256–63.
226. Hook EB, Warburton D. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss. *Hum Genet*. 2014 Apr;133(4):417–24.
227. Davenport ML. Growth hormone therapy in Turner syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012 May;9 Suppl 2:723–4.
228. Darendeliler F, BFBMÖGGGDŞ et al. Turner syndrome- Evaluation of growth hormone treatment results in Turkish children: An analysis of KIGS (Pfizer international growth study) database. *Çocuk Dergisi* . 2005;5(1):21–6.
229. Dacou-Voutetakis C, Karavanaki-Karanassiou K, Petrou V, Georgopoulos N, Maniati-Christidi M, Mavrou A. The growth pattern and final height of girls with Turner syndrome with and without human growth hormone treatment. *Pediatrics*. 1998 Apr;101(4 Pt 1):663–8.
230. Cappa M, Iughetti L, Loche S, Maghnie M, Vottero A, GeNeSIS National Board on behalf of the GeNeSIS Italian Investigators. Efficacy and safety of

- growth hormone treatment in children with short stature: the Italian cohort of the GeNeSIS clinical study. *J Endocrinol Invest*. 2016 Jun;39(6):667–77.
231. Darendeliler F, Ayca Z, Cetinkaya E, Vidilisan S, Bas F, Bideci A, et al. Effects of growth hormone on growth, insulin resistance and related hormones (ghrelin, leptin and adiponectin) in Turner syndrome. *Horm Res*. 2007;68(1):1–7.
  232. Sánchez Marco SB, de Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M, Labarta Aizpún JJ, Garagorri Otero JM. Hormona de crecimiento y síndrome de Turner. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2017 Feb;86(2):81–6.
  233. Los E, Rosenfeld RG. Growth and growth hormone in Turner syndrome: Looking back, looking ahead. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019 Mar;181(1):86–90.
  234. Ahn JM, Suh JH, Kwon AR, Chae HW, Kim HS. Final Adult Height after Growth Hormone Treatment in Patients with Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(6):373–9.
  235. Ranke MB, Reiter EO, Price DA. Turner syndrome within KIGS including an analysis of 1146 patients grown to near adult height. In: Ranke MB and PDA and REO, editor. *Growth Hormone Therapy in Pediatrics – 20 years of KIGS*. p. 332–9.
  236. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 May;86(5):1936–41.
  237. Rosenfield RL, Devine N, Hunold JJ, Mauras N, Moshang T, Root AW. Salutory effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec;90(12):6424–30.
  238. Bondy CA. Heart disease in Turner syndrome. *Minerva Endocrinol*. 2007 Dec;32(4):245–61.
  239. Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). *J Pediatr*. 1998 Nov;133(5):688–92.
  240. Olivieri LJ, Baba RY, Arai AE, Bandettini WP, Rosing DR, Bakalov V, et al. Spectrum of aortic valve abnormalities associated with aortic dilation across age groups in Turner syndrome. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Nov;6(6):1018–23.
  241. Cramer JW, Bartz PJ, Simpson PM, Zangwill SD. The Spectrum of Congenital Heart Disease and Outcomes After Surgical Repair Among Children With Turner Syndrome: A Single-Center Review. *Pediatr Cardiol*. 2014 Feb 10;35(2):253–60.
  242. Kardelen Al AD, Gencay G, Bayramoglu Z, Aliyev B, Karakilic-Ozturan E, Poyrazoglu S, et al. Heart and Aorta Anomalies in Turner Syndrome and Relation with Karyotype. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2021;17(1):124–30.
  243. Akalin A, Ertugrul I, Simsek-Kiper PO, Utine GE, Boduroglu K. Main Physical Features, Echocardiographic and Renal Ultrasonographic Findings of Turner Syndrome in 107 Pediatric Patients. *Mol Syndromol*. 2021 Oct;12(6):335–41.
  244. Dhooge IJM, De Vel E, Verhoye C, Lemmerling M, Vinck B. Otologic disease in turner syndrome. *Otol Neurotol*. 2005 Mar;26(2):145–50.

245. Güngör N, Böke B, Belgin E, Tunçbilek E. High frequency hearing loss in Ullrich-Turner syndrome. *Eur J Pediatr*. 2000 Oct;159(10):740–4.
246. Grossi A, Crinò A, Luciano R, Lombardo A, Cappa M, Fierabracci A. Endocrine autoimmunity in Turner syndrome. *Ital J Pediatr*. 2013 Dec 20;39:79.
247. Gawlik A, Gawlik T, Januszek-Trzciakowska A, Patel H, Malecka-Tendera E. Incidence and dynamics of thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in girls with Turner's syndrome: a long-term follow-up study. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(5):314–20.
248. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E, Loch H, Jeppesen EM, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome--influence of age. *Clin Exp Immunol*. 2009 May;156(2):205–10.
249. Livadas S, Xekouki P, Fouka F, Kanaka-Gantenbein C, Kaloumenou I, Mavrou A, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: a long-term follow-up study and brief literature review. *Thyroid*. 2005 Sep;15(9):1061–6.
250. Calcaterra V, Klersy C, Muratori T, Caramagna C, Brizzi V, Albertini R, et al. Thyroid ultrasound in patients with Turner syndrome: influence of clinical and auxological parameters. *J Endocrinol Invest*. 2011 Apr;34(4):260–4.
251. Radetti G, Mazzanti L, Paganini C, Bernasconi S, Russo G, Rigon F, et al. Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome. The Italian Study Group for Turner's Syndrome. *Acta Paediatr*. 1995 Aug;84(8):909–12.
252. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Dec;87(12):5495–8.
253. Arslan D, Kuyucu T, Kendirci M, Kurtoglu S. Celiac disease and Turner's syndrome: patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(9):1629–31.
254. Kolho KL, Färkkilä MA, Savilahti E. Undiagnosed coeliac disease is common in Finnish adults. *Scand J Gastroenterol*. 1998 Dec;33(12):1280–3.
255. West J, Logan RFA, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut*. 2003 Jul;52(7):960–5.

## EK. 2 VERİ KAYIT FORMU

|                                                                                                 |  |                  |  |                                                                                               |  |                                           |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------|--|
| <b>Dosya No / Hasta No :</b>                                                                    |  |                  |  | <b>Başvuru Tarihi :</b>                                                                       |  |                                           |  |
| <b>Doğum Tarihi :</b>                                                                           |  |                  |  | Takvim Yaşı :                                                                                 |  |                                           |  |
| <b>Son Muayene Tarihi :</b>                                                                     |  |                  |  | <b>Boy :</b> cm                                                                               |  | <b>SDS ( Ranke)      SDS</b><br>( Neyzi ) |  |
| <b>Ağırlık :</b> kg                                                                             |  | <b>SDS</b>       |  | <b>Hedef Boy:</b> cm                                                                          |  | <b>SDS</b>                                |  |
| <b>VKI :</b> SDS                                                                                |  |                  |  | Kromozom Analiz :                                                                             |  |                                           |  |
| <b>Tanı alma şekli :</b>                                                                        |  | <b>Antenatal</b> |  | <b>Pubertal gecikme</b>                                                                       |  | <b>Boy Kısaldığı</b>                      |  |
| <b>Dismorfik Bulgu :</b>                                                                        |  | <b>Var / Yok</b> |  | <b>Diğer</b>                                                                                  |  |                                           |  |
| İskelet Anomalisi<br>-Kısa 4. Metakarp<br>-Skolyoz,<br>-Kubitus valgus<br>-Madelung deformitesi |  |                  |  | Yele Boyun<br>Yüksek Damak<br>Meme Başı Ayrıklığı<br>Kutanöz Bulgu<br>Diğer (Kelloid oluşumu) |  |                                           |  |
| <b>Puberte :</b> Prepubertal / Postpubertal                                                     |  |                  |  | Puberte Evresi / Puberte yaşı :                                                               |  |                                           |  |
| <b>Menarş :</b> Var / Yok                                                                       |  |                  |  | Menarş Yaşı :                                                                                 |  |                                           |  |
| <b>Pubertal İndüksiyon:</b> Var / Yok                                                           |  |                  |  | İndüksiyon Zamanı:                                                                            |  |                                           |  |
| <b>Pubertal İndüksiyon Şekli:</b> Oral / Transdermal                                            |  |                  |  | İndüksiyon sonrası Menarş : <b>Var / Yok</b>                                                  |  |                                           |  |
| <b>IGF</b> .....                                                                                |  | <b>SDS</b> ..... |  | <b>Pelvik USG :</b>                                                                           |  |                                           |  |
| <b>IGFBP3</b> .....                                                                             |  | <b>SDS</b> ....  |  | <b>Uterus :</b>                                                                               |  |                                           |  |
| <b>FSH, LH, E2 (Yüksek saptandığı yaş):</b>                                                     |  |                  |  | <b>Sağ Over hacim :</b>                                                                       |  | <b>Sağ Over hacim :</b>                   |  |
| <b>AST/ALT :</b>                                                                                |  |                  |  | <b>Uterus boyutu</b>                                                                          |  |                                           |  |
| <b>AST/ALT :</b>                                                                                |  |                  |  | <b>Renal USG :</b>                                                                            |  |                                           |  |
| <b>TG/HDL/LDL/KOL :</b>                                                                         |  |                  |  | <b>İşitme Testi:</b>                                                                          |  |                                           |  |
| <b>TSH :</b>                                                                                    |  | <b>Ft4 :</b>     |  | <b>Tekrarlayan Otitis Media:</b> Var / Yok                                                    |  |                                           |  |
| Anti TPO:                                                                                       |  | Anti – TG :      |  | <b>EKO:</b>                                                                                   |  |                                           |  |
| Çölyak Otoantikor:                                                                              |  |                  |  | <b>Tiroid USG :      Tiroide Nihai Tanı:</b>                                                  |  |                                           |  |
| HbA1c:                                                                                          |  | AKŞ:             |  | İnsülin:                                                                                      |  | Diğer Görüntüleme :                       |  |
| Büyüme Hormonu Tedavisi : Var / Yok                                                             |  |                  |  | Başlangıç Yaş:                                                                                |  |                                           |  |
| Başlangıçta :                                                                                   |  |                  |  | Doz:      İzlemde doz artışı yapılmış mı?<br>Maksimum aldığı doz:                             |  |                                           |  |
| <b>Büyüme Hormonu 1. Yıl yanıt</b>                                                              |  |                  |  | <b>Ranke</b>                                                                                  |  | <b>Neyzi</b>                              |  |
| <b>IGF</b> .....                                                                                |  | <b>SDS</b> ..... |  | Boy : ... cm      ....<br>SDS                                                                 |  | Boy : .... SDS                            |  |
| IGF      ....      SDS      ....                                                                |  | BH:      cm/yıl  |  | Boy : ... cm      .... SDS                                                                    |  | Boy :      .... SDS                       |  |
| IGF      ....      SDS      ....                                                                |  | BH:      cm/yıl  |  | Boy : ... cm      .... SDS                                                                    |  | Boy :      .... SDS                       |  |
| <b>Fizik Muayene :</b>                                                                          |  |                  |  | Final Boy:    ... cm                                                                          |  | .... SDS      ....<br>SDS                 |  |