

DERLEME

A. Barış Akcan

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Antalya

Yazışma Adresi:

*Uz. Dr. A. Barış Akcan
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim
Dalı, Antalya
Tel: +90 242 2496520
Fax: +90 242 2274320
Email: barisakc@hotmail.com*

Konuralp Tıp Dergisi

e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralpgeneltip@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Turner Sendromu

ÖZET: Turner sendromu kızlarda boy kısalığının önemli bir sebebi ve genç kadınlar da primer amenore sebebidir. X kromozomunun bir kısmının veya tamamının yokluğu sebep olur. Bu derlemede, Turner sendromunun klinik özelliklerinden, tanısından ve yönetiminden bahsedilecektir.

Anahtar Sözcükler: Turner Sendromu, X Kromozomu, Kısa Boy

Turner Syndrome

SUMMARY

Turner syndrome is an important cause of short stature in girls and primer amenorrhea in young women that is usually caused by loss of part or all of an X chromosome. This topic will review the clinical manifestations, diagnosis and management of Turner syndrome.

Key Words: Turner Syndrome, X Chromosome, Short Stature

GİRİŞ

Farklı klinik durum olarak ilk tanımı 1938'de yapılan Turner Sendromunun (TS) insidansı 4000 ile 10000 canlı doğumda bir veya yaklaşık olarak her 2500 canlı kız bebek doğumunda birdir (1). Turner sendromu dişilerde en çok görülen kromozomal anomalilerden biridir.

X kromozomunun yokluğu veya yapısal olarak anormal X kromozomuna sahip olmanın bir sonucudur. Başlangıçta kısa boy, seksüel infantilizm ve fenotipik özellikleri ile dikkat çeken sendrom, zaman içerisinde kromozomal temelin anlaşılması ile ayrı bir nitelik kazanmıştır (2). Tarif edilmesinin üzerinden uzun yıllar geçmiş olmasına karşılık bu sendrom, geçmişte olduğu gibi günümüzde de yeni ortaya çıkarılan farklı yönleri ile araştırmacıların ilgisini üzerinde toplamayı sürdürmektedir.

Günümüzde, TS'li çocuklar yaşlılarıyla aynı aşılama takvimi, sağlık kontrolleriyle izlenmekte, buna ilaveten karşılaşılabilecek bazı özel sorunlara yönelik takip programları uygulanmaktadır. TS'li olgulara yaklaşımda önemli özellikler vurgulanarak seyrek görülmeyen bu sendrom ile yaşayan olgular ve ailelerine nasıl faydalı olunabileceği de tartışılacaktır.

GENEL BİLGİLER

Tarihçe

Turner sendromu, ilk kez 1768 yılında anatomist Giovanni Morgagni tarafından tarif edilmiştir; kısa boylu bir kadının postmortem bulgularında renal malformasyon ve gonadal disgenезi rapor etmiştir. Gonadal disgenезis ve bununla birlikte kongenital anomalileri olan bir hastanın tarihi 1902 yılında Funke tarafından yapılmıştır. Baer 1927'de 23 yaşında, erkek vücut yapısında, seksüel infantilizmi olan ve laparotomide overleri izlenmeyen bir kız hastayı tariflerken de muhtemelen benzer bir hasta ile karşı karşıya idi (3). Otto Ulrich'in Aralık 1929'da Münih Pediatri Topluluğu'nun bir toplantısında sunup 1930'da yayımladığı sekiz yaşındaki kız hasta da bu gruba girmekteydi (3,4). Miadında, 2850 gram, "pterygium colli" ve iki yaşına dek azalma göstermeyen lenfödem ile doğan bu hastanın; boy kısalığı, pitosiz, hafif mikrognati, dar ve yüksek damak, düşük kulaklar, ense saç çizgisi düşüklüğü, "cubitus valgus", tırnak düzensizlikleri, rudimenter meme başları gibi çeşitli ek anomalileri mevcuttu. Meyer 1931'de seksüel infantilizmi olmasına rağmen idrarında follükül stimüle edici hormon bulunan bir hasta rapor ederek, tartışılmakta olan bu hasta grubunda artmış gonadotropinleri ilk kez göstermiştir (3).

1938'de Turner "*Endocrinology*" dergisinde yedi adet genç kadın hastada seksüel infantilizm, primer amenore, yele boyun ve "cubitus valgus" ile karakterize sendrom tarif etmiştir (1). Funke, Baer ve Meyer daha önce tek vakalar üzerinde gonadal disgenезisin tarifini yapmış olmalarına rağmen, Turner sendromu yerleştirmiştir.

Wilkins ve Fleischmann 1944'te "ovarian genesis" terimini ortaya atmışlar ve ligamentum latum içerisinde tubalara paralel duran, follükülsüz over stroması benzeri dokudan oluşan beyaz "ridge"leri tarif etmişlerdir. Polani ve arkadaşları ile Wilkins ve arkadaşları 1954'te bu gruptaki hastaların tümü olmasa da, çoğunun fenotip olarak "dişi" tipinde iken, "erkek" kromatin yapısına sahip olduklarını gösterdiler ve bu hastalığın adı "gonadal disgenезis" olarak değiştirildi (3). İlk defa Ford ve arkadaşları 1959'da bir gonadal disgenезis vakasındaki seks kromozom anomalisini rapor ettiler (2).

Ondört yaşındaki kız hastanın deri ve kan preparatlarında kromatin negatif bir yapı olup kemik iliği hücrelerinde sadece 45'er kromozom saptanarak, yazarlara kromozom yapısının muhtemelen "45,XO" olduğunu düşündürmüştür. Fraccaro ve arkadaşları gonadal disgenезiste benzer bir kromozom yapısı rapor etmişler, çok sayıda doğrulama bunları takip etmiş ve giderek Turner Sendromu, seks kromozom monozomisi (XO) olarak bilinen bir durum halini almıştır. Daha sonra yapılan kromozom çalışmaları TS'nun sadece bir adet normal fonksiyon gösteren X kromozomu ile karakterize olduğunu, diğer seks kromozomunun kayıp veya anormal olabileceğini ya da mozaizm olabileceğini göstermiştir (5).

Epidemiyoloji

Tüm konsepsiyonların en az % 15'inin abortus ile sonuçlandığı tüm spontan abortusların en az yarısında kromozom anomalisinin mevcut olduğu düşünülmektedir. Turner sendromu dişilerde en çok görülen kromozomal anomalilerden biridir. Tahmini olarak tüm dişi fetüslerin %3'ünü etkilemektedir. Bu embriyoların yaklaşık %1'i term döneme erişebilmektedir (6).

TS tüm spontan düşüklüklerin %7-10'undan sorumlu olmaktadır. Doğumda saptanan TS'lu bebekler 45,X karyotipindeki fertilizasyonların sadece küçük bir oranını temsil eder. Bu hamileliklerin en az %95-98'inin spontan abortus ile sonuçlandığı yani 45,X genotipinin yüksek intrauterin ölüm riskine sahip olduğu bilinen bir gerçektir (3).

Çevresel risk faktörleri tam olarak bilinmemektedir. Genellikle, ileri ebeveyn yaşı ile ilişkili değildir. TS, mortalite oranlarını üç kat artırmaktadır ve beklenen yaşam süresini 13 yıla kadar kısaltabilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar özellikle TS'li erişkinlerde en sık ölüm nedenidir (7).

Genel Fiziksel Özellikler

Çocuklardaki TS tanısını doğrulayan bulgularla en fazla pediatristler karşılaşır. Kısa boy, lenfödem, yele boyun, düşük saç çizgisi, cubitus valgus gibi bulgularla karşılaşılır. Klinik bulguların geniş bir dağılım alanı vardır (Tablo 1) (8). TS, her zaman bu özel bulgularla seyretmez ve genellikle süt çocukluğu döneminde tanı konulamaz (9).

Tablo1. TS'lı bireylerdeki Klinik Bulgular (8).

Çok Sık (>50%)	Sık (<50%)	Nadir (<5%)
Büyüme Geriliği	İşitme Kaybı	Skolyoz, kifoz,
Gonadal Disgenezis	Pigmente	Lordoz
El ve ayaklarda lenfödem	Nevüs	Osteoporozis
Hiperkonveks burun	Yele boyun	Gonadoblastom
Kulak anomalileri	Renal	İnflamatuvar
Dar maksilla	anomaliler	Barsak
Diş problemleri	Kardiyovasküle	Hastalıkları
Mikrognati	r anomaliler	Kolon Kanseri
Düşük saç çizgisi	Hipertansiyon	Nöroblastom
Kalkan göğüs	Hipotiroidizm	Juvenil
Cubitus Valgus	Glukoz	Romatoid Artrit
Kısa 4. metakarp	intoleransı	Karaciğer
Tibial Ekzostozis	Hiperlipidemi	Hastalıkları
Şişmanlığa yatkınlık		
Tekrarlayan otitis media		

İlerleyen çocukluk döneminde kısa boy yüzünden şüphelenilebilir. Pubertenin gecikmesi, menarşın gecikmesi, anovulasyon ve infertilite TS'nu düşündürülen diğer bulgulardır. TS başka tanı almamış kısa boylu kızlarda akla gelmelidir (5). TS'lu bir çocukta büyüme; sınırlı intrauterin büyüme geriliği, yavaş büyüme hızı, ve puberte dönemindeki büyüme patlamasının yokluğuyla karakterizedir (9).

Epifiz plaklarının geç kapanmasından dolayı, 20 yaşından sonra bile küçük boy artımları olabilir. Ortalama boya nadiren ulaşırlar. Mozaizm gösteren hastalar veya ebeveynleri ortalama boyun üzerinde olanlar nadiren ortalama boya ulaşırlar. Beklenen erişkin boyu yaklaşık olarak 143 cm'dir ve nadiren 150 cm'i geçmektedir (10).

Her ne kadar zeka gelişimi normal olsa da, TS'lı bireyler kognitif, davranış ve sosyal alanlarda gerilik gösterirler. Öğrenme güçlükleri, uzaysal algılama da problem, görsel-motor entegrasyonda güçlük, matematikte zorlanma, hafıza problemleri, amaçları belirlemede zorlanma ve dikkat eksikliği görülebilir (11).

TS da arkadaş ilişkilerinde, okulda, konsantrasyonda güçlükler siktir. Düşük özbenlik belirgindir. Yüzdeki ifadeden niyete ilişkin yorum yapabilme yeteneğini gerektiren testlerde güçlük vardır. Hiperaktif, depresif, insan ilişkilerinde başarısız olabilirler.

Sitogenetik ve Moleküler Genetik Çalışmalar

Ortalama TS'lı fetüslerin %95-98'i spontan abortusla sonuçlanır. Maternal orijinli tek X kromozomu daha sık görülür (12). Vakaların 1/3'üne yenidoğan döneminde, 1/3'üne çocukluk döneminde, kalan 1/3'üne ise adolesan dönemde puberteye girmede gecikme nedeniyle tanı konulur. Tanı kriteri, X kromozomunun tamamının veya bir kısmının yokluğudur. Hastaların büyük çoğunluğunda gonadal disgenezis ve kısa boy vardır. TS, tanısı için en uygun test kromozom analizidir. Yaklaşık olarak hastaların yarısında 45, X karyotipi vardır. Değişik karyotiplerin sıklığı gösterilmiştir (Tablo 2) (13).

Tablo2. TS'da Görülen Kromozomal Yapılar (13).

Kromozomal Yapı	Yüzde (%)
45, X	50-60
İzokromozom X	12-20
45, X /46, XX	10-15
45, X / 46, XY	2-5

Tanı, anomalilerin tümü değerlendirilerek konur. Kesin bir tanı koydurucu malformasyon veya fenotipik özellik yoktur (14). X kromozomundaki anomalinin tipi ile (total kayıp, kısa veya uzun koldaki kısmi kopmalar, izokromlar, çeşitli mozaizmler gibi) fenotipik bulgular ve hastalığın doğal seyri arasındaki ilişkiyi ortaya çıkartmak amacıyla çalışmalar yapılmıştır (15). TS, mozaik yapıda olan hastalar fenotipik özellikleri daha az gösterirler (13).

Zinn ve Ross TS'dan sorumlu olan genlerin SHOX, ZFX, RPS4X olduğunu tartışmışlardır (16). Yeni bilgiler, ZFX ve RPS4X genlerinin "haploinsufficiency"sinin TS'nun nedeni olmadığını ve TS'u ile ilgili genlerin X kromozomunun kısa koluna lokalize olduğunu göstermektedir: Xp11.2-p22.1 (17).

Genel olarak TS'u, ailevi ve kalıtsal olmayıp, TS'lu bir çocuğu olan anneler için bir başka kromozom anomalili çocuk (düşük veya canlı doğum) sahibi olma riski artmamıştır (5). Fertilite 45, X kadınlar arasında nadir olup mozaik veya X delesyonu taşıyan TS'lu hastalarda daha siktir ve sadece puberteye spontan olarak girerse gerçekleşebilmektedir. Mozaizm saptanmamış olan 45, X karyotipinde 13 kadında gerçekleşen 21 konsepsiyon yayınlanmıştır(18). X kromozomu mozaizmi olan kadınlarda 100'ün üzerinde gebelik bildirilmiştir (5,19). Ayrıca yapısal X kromozomu anomalileri olan TS' lu kadınlarda rapor edilen az sayıda gebeliğin çoğunun X kromozomunun kısa kolunda (Xp) parsiyel delesyonu olanlarda gerçekleştiği saptanmıştır (18).

Lemli ve Smith tarafından 1963 yılında yapılan çalışmada TS'lı bireylerde ortalama baba yaşı 30, anne yaşı 26 olarak bulunmuş ve XO sendromunun oluşumunda ileri parental yaşın etiyolojik bir faktör olmadığı, sendromun sporadik olduğu sonucuna varılmıştır (19).

Y kromozomu TS'lı bireylerin %5-6'sında bulunur, ilaveten %3'ünde Y kromozomundan veya diğer kromozomdan türetilmiş marker kromozom (konvensiyonel sitogenetik metodlarla tespit edilemeyen yapısal olarak anormal kromozom) bulunur (20). Y kromozomu üzerinde bir veya daha fazla gen; GBY bölgesi (Y kromozomu üzerindeki gonadoblastom lokusu) disgenetik gonadlardan gonadoblastoma gelişmesinde rol oynayan kritik bölge olarak düşünülmektedir. GBY lokusunun Yp sentromerine yakın bir bölgede yer aldığı düşünülmektedir (21). TS'lı kızlar Y kromozom mozaizmi açısından floresan in situ hibridizasyon

(FISH) yöntemini de içeren uygun sitogenetik yöntemle araştırılmalıdır. Polimeraz zincir reaksiyonunun (PCR) gizli Y kromozomal materyalinin tespitinde rutin kullanımı önerilmez. Eğer karyotip bilinmeyen kökenli bir marker kromozomu gösterirse Y kromozom DNA problemlerinin kullanılacağı moleküler çalışmalar faydalı olabilir. Ayrıca eğer hastada kliteromegali veya doğumda maskulinize genital yapı, pubertede virilizasyon varsa Y kromozom mosaizm olasılığı araştırılmalıdır (22). Y kromozom mosaizmi varsa gonadoblastoma veya disgerminom gelişme riski %7-10 artar. Proflaktik gonadektomi önerilmektedir (23). TS tanısının konulmasında X kromatin tespiti için Barr cisimcikleri kullanılmamalıdır. Yeterli sensitive ve spesitiviteleri yoktur, çünkü mozaizm veya yapısal X anomalisi gösteren bireyler genellikle X kromatin (+) 'dirler. Ayrıca sadece X kromatinine bakılan rutin "buccal smear" ile Y kromozomu tespit edilemez.

OLGULARA YAKLAŞIM

Kısa Boy: Literatürde boy kısalığı TS için tek sabit bulgu olarak kabul edilmektedir (9,10,24). Büyümede gelişen bu yetersizlik doğumdan itibaren izlenebilir. Normal bir gebelik süresini takiben doğan TS'lu bebeklerin doğum ağırlık ve boyları normale göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çeşitli çalışmalara göre TS'nda doğumdaki ortalama boy 48 cm'nin üzerinde olup normalden 2.8cm daha kısadır. Ortalama doğum ağırlığı 2800 gramdır (5,24). Ortalama final TS erişkin boyu 143-147 cm. olduğu belirtilmiştir (24).

Çocuklarda TS'nun en sık bulgusu boy kısalığıdır. Boy kısalığının patogenezinin birden çok faktör sorumlu tutulmaktadır. TS'da ki boy kısalığında; intrauterin büyüme geriliği, karyotip, etnik orijin, iskelet malformasyonları, pubertal gelişimin olmaması ve hormonal durum etkili olmaktadır. Kendiliğinden puberteye girenlerin induksiyonla puberteye girenlere göre boylarının biraz daha uzun olduğu, fakat final boyları arasında fark olmadığı görülmüştür (25). Hibi ve arkadaşları ise çalışmalarında spontan puberteye girenlerin boylarının indüklenerek puberteye girenlerden daha kısa kaldığını bulmuşlardır (26). Tedavi edilmeyen TS'lu çocukların erişkin boyları normal yaşlılarına göre 15-20cm kısa kalmaktadır. TS'da kemik maturasyonları normal ile karşılaştırıldığında genellikle yavaş olup çoğunlukla 1,5-2 yaş gecikme vardır. Hormon tedavisi almamış TS'lu kadınların epifizleri 20 yaştan sonra bile kapanmamaktadır. TS'lu çocuklarda büyüme hormonu (BH) salınımının normal ya da azalmış olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Parsiyel büyüme hormonu duyarlılığı belki bir faktör olabilir (27). 2-20 yaş arası 30 TS'lu çocukta yapılan çalışmada; 2-8 yaş arası ortalama BH düzeyleri, pik sıklığı ve şiddeti, gece salınımı normal iken, 9 yaşından büyüklerde azaldığı gösterilmiştir. Pubertal yaşta TS'lılarda gonadal steroidlerin yokluğu yada bundan bağımsız olarak

nöroendokrin bozukluk, BH salınımını azaltır. Östrojenin BH salınımını etkilediği, bu nedenle çocuklarda BH salınımında azalma olduğu bildirilmektedir (28). Bir çalışmada 11 yaşından küçük 9 TS'lı çocuğa 5 hafta süreyle östrodiol verilmesiyle serum BH düzeylerinin iki kat arttığı bulunmuştur (29). Buna karşın pubertal yaşta 10 TS'lı çocukta (15±2.7 yaş) yapılan çalışmada BH salınımının normal olduğu gösterilerek östrojenin etkisinin olmadığı ileri sürülmüştür (30). Ayrıca ovarian yetmezlikte, karaciğerde BH reseptör ekspresyonunun azaldığı ve IGF-I sentezinin olumsuz etkilendiği bildirilmektedir. TS'lılarda 24 saatlik BH pulsatil salınımı incelendiğinde gece BH pik sıklığı ve sayısının azalması ve GNRH (Gonadotropin releasing hormon)'na yeterli BH cevabının alınamaması hipofiz rezervinin azaldığını düşündürmektedir. Ayrıca BH biyoaktivitesi normallere göre düşüktür. TS'lı BH salınımının azlığı kilo artışının derecesiyle de ilgili olabilir. 15 prepubertal obez TS'lı çocukta BH salınımı değerlendirildiğinde düzeyleri düşük seviyede bulunurken, östrodiol düzeyi ile BH arasında ilişki bulunamamıştır (31).

BH tedavisi TS'lı çocuklarda uygulanmaktadır. Çoğunlukla TS'lı çocuğun boyu, aynı yaşta ki emsalleriyle karşılaştırıldığında 5 persentilin altına düşünce başlanır. TS'lı kızların yarısından fazlasında 5 persentilin altına düşme genellikle 2 yaş civarında olmaktadır. Erken büyüme geriliği tespit edilen hastalarda BH tedavisi başlanabilir. Biosentetik BH TS'lı birçok hastada kemik yaşını artırmadan büyüme hızını artırır. Bazı yayınlar BH tedavisini en azından 6 yıl alanların final erişkin boyunun 8-10 cm arttığını göstermektedir (32).

Bazı çalışmalarda TS'lı vakaların çoğunluğunun çarpıcı bir büyüme geriliğinin ortaya çıktığı geç bir kronolojik yaşta tanı aldığına dikkat çekilmektedir. Bu nedenle sendromdaki en tutarlı ve bazen sendromun tanısından şüphelendiren diğer fenotipik bulguların yokluğunda tek klinik bulgu olabilen bu bulgunun dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle boy uzunluğunun, kronolojik yaşa göre ortalama değer 2 standart deviasyondan (SD) fazla altında olduğu ve boy kısalığının normal baş çevresi ölçümleri ile beraber olduğu kız vakaların TS yönünden incelenmesi önerilmektedir.

Kardiyovasküler Anomaliler: TS'lu olgulardaki kardiyovasküler anomali sıklığı %20-40 arasında değişmektedir(33). Bu anomaliler, monozomi X olan hastalarda yapısal X anomalisi olanlardan daha fazla görülmektedir (33). Ayrıca klinik bulguları örneğin konjenital lenfödemi ve yele boynu belirgin olan hastalarda kardiyovasküler anomaliler daha siktir. Kardiyovasküler anomaliler tipik olarak sol kalbi tutmaktadır. Mazzanti ve arkadaşları 594 TS'lı hasta ile yaptıkları çalışmada kardiyak malformasyonların sıklığını %23 olarak bulmuşlar, bununda %12,5'ini bikuspid aort kapağı, %6,9'unu aort koarktasyonu, %3,2'sini aort kapak hastalığının oluşturduğunu bildirmişlerdir (34). TS'lı hastalarda

görülen diğer kardiyovasküler defektler, mitral kapak prolapsusu, pulmoner venöz dönüşüm parsiyel anomalisi ve hipoplastik sol kalp sendromudur. Bu malformasyonların çoğu endokardit yatkınlığını artırır, bu yüzden dış çekimi veya diğer cerrahi işlemler öncesi profilaktik antibiyotik kullanımı önerilir (35). Aort kökü dilatasyonu TS'lı hastaların %3- 8'inde görülür bu anevrizma diseksiyonuna, rüptüre ve ölüme yol açabilir. Çok sayıda vakada aort dilatasyonu, aort diseksiyonuna yol açsa da tüm diseksiyon vakalarında önceden aort kök dilatasyonu yoktur. Biküspit aort kapağı, aort koarktasyonu ve sistemik hipertansiyon; aort kök dilatasyonu ve diseksiyonu olan vakaların yaklaşık %90'ında görülür. Genel popülasyonla aynı risk faktörlerine sahiptirler. Aort kök dilatasyonunun doğal gelişimi hakkında bilgiler tam olmadığı için, problemin tespit zamanı için en uygun stratejinin belirlenmesi ek çalışmalara ihtiyaç göstermektedir. Doğal gelişimin tam olarak bilinmemesinden dolayı bazı yazarlar bu tip hastaların ekokardiyogram veya MRG ile aort kök görüntülenmesinin her üç yılda bir yapılmasını önermektedir. Her ne kadar aort kök dilatasyonu veya diseksiyonu erişkin TS'lı bireylerde rapor edilse de; 21 yaş veya daha altındaki hastalarda da meydana geldiğinin gösterilmesi, aort kök görüntülenmesinin bu tip hastalarda sürveyans üzerine katkısının değerli olabileceğini düşündürmektedir(36).Aort kök dilatasyonu olan bireylerde kistik mediyal nekrozun araştırılması; aort anomalisinin mezenkimal bir defekten kaynaklandığını düşündürebilir. Bu bulgu TS'lı bireylerdeki diğer iskelet ve lenfatik sistemi içeren anomalilerin varlığı ile desteklenmektedir. TS'lı hastaların ilk değerlendirilmelerinde kardiyak olarak incelenmeleri önerilir. Bu inceleme ekokardiyografi içermelidir ve eğer mümkünse deneyimli pediatrik kardiyoloji merkezinde yapılmalıdır. Çünkü erişkin bulguları ile yapılan kardiyak incelemelerin yarısından fazlasında elde edilen veriler teknik olarak uygun değildir. İzlem planı pediatrik kardiyolog ve pediatrik tarafından belirlenmeli ve hastanın ihtiyaçları ile saptanan defektin tipine göre bireyselleştirilmelidir. Biküspit aort kapağı, aort darlığı, aort koarktasyonu veya sistemik hipertansiyonu olan hastalar aort dilatasyonu açısından yakın izlem gerektiren hasta grubunu oluşturmaktadır. İncelemelerin dönemi ve yöntemi (MRG-Ekokardiyografi) belirlenmelidir. Çocukluk dönemi boyunca kardiyolojik muayenesi normal olan TS'lı hastaların kontrollerinde pediatrik kardiyovasküler muayenenin diğer kısımlarına, örneğin kan basıncı ölçümü, periferik nabız bakılması, üfürüm kontrolü gibi dikkat etmelidir. Her ne kadar destekleyen yeterli veri yoksa da bazı merkezlerde TS'lı hasta adolesan döneme gelince, asemptomatik aort dilatasyonu açısından, pediatrik kardiyolog tarafından tekrar incelenmektedir. Pediatrik ve pediatrik kardiyolog aort diseksiyon riskinin farkında olmalı ve TS'lı

hastalarını bu komplikasyonun bulguları ve semptomları açısından eğitmelidirler. Gerek doğumsal kardiyak anomaliler ve hemodinamik sorunlar nedeniyle TS'lı hastaların kardiyak olarak izlenmeleri önemlidir.

Hipertansiyon: TS'lı hastalarda hipertansiyon riski yaklaşık olarak üç kat artar (37). TS'lı çocukların yaklaşık %7-17'sinde; erişkinlerin %20-40'ında görülür (36). Ayrıca bazı normotansif TS'lı hastalarda anormal kan basıncı ritmi gösterilmiştir. Gece kan basıncı düşmesi olmamakta bu da organlardaki hipertansif hasar riskini artırmaktadır. Her ne kadar çoğu vakada hipertansiyon sebebi idiyopatikse de kardiyovasküler ve renal sebepler dikkatle araştırılmalıdır.

İşitme Problemleri: Konjenital kraniyofasiyal anomaliler ve östaki tüplerindeki problemlerin bir sonucu olarak orta kulağın yetersiz ventilasyonu TS'lı hastaların orta kulak iltihabına yatkınlığını artırır. En detaylı çalışma Stockholm'den Anderson ve arkadaşları tarafından 1969'da yayımlanmıştır. Araştırmacılar yaşları iki hafta ile 71 yıl arasında değişen 79 TS vakasını incelemiş, hastalardaki kulak enfeksiyonlarının çoğunlukla 10 yaştan önce oluştuğuna, vakaların %8'inde kronik süperatif otitis media gelişerek puberte ve sonrasına dek devam ettiğine işaret etmişlerdir. Ek olarak vakaların % 68'inde işitme kaybı saptandığını, 51 vakada sensorinöral (SN) 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, vakaların yarısından fazlasında da hastalığın tekrarladığını göstermişlerdir (38). Bu gözlem o döneme kadar olan literatürde başka hiçbir yayında yer almamaktaydı.

Mozaizm gösteren hastalarda işitme problemleri daha az görülmektedir. Stenberg ve arkadaşları yaşları 4-15 arasında değişen TS'lı 56 kızını araştırmışlar, kızların %58'inde SN tip işitme kaybı tespit etmişlerdir, mozaizm gösteren hastalarda oran yine daha azdır (39). İşitme kaybı yaşla birlikte artar.35 yaş üstündeki TS'lı hastaların %61'i belirgin işitme kaybından şikayet eder, %25'inden fazlası işitme yardımına ihtiyaç duyar (39). SN tip işitme kaybının sebebi bilinmemektedir. 45, X veya izokromozom X olan hastalarda işitme kaybı daha ciddidir.İşitme muayenesi bu sebeplerden dolayı rutin ve düzenli olarak yapılmalıdır.

Oftalmolojik Problemler: TS'lı hastaların % 63'ünde görülür(40).Strabismus en sık görülen anomalidir.6 ay-7 yaş arası TS'lı hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülür (41).Pitozis hastaların %16-29'da görülür(42).Hipertelorizm %10, epikantus %10-46, renk körlüğü %2.7-10, mavi sklera %29 ve konjenital katarakt %4.2-8.1 oranında görülür (41).Ön kamara anomalileri TS'lı hastalarda daha siktir ve kongenital glokom olarak kendini gösterebilir. Bu anomalilerin fetal lenfödem

sonucu oluřtuđu dűřünülmektedir ve bazen cerrahi olarak dűzeltme gerektirebilirler.

Kraniyofasiyal Anomaliler: Eđer kraniyofasiyal anomaliler rahatsızlık meydana getiriyorsa çocuk okula bařlamadan veya daha sonra gerekirse boyun, yűz veya kulaklar için plastik cerrahi gűz nűnde tutulabilir. Bazı TS'lı hastalarda keloid oluřumuna yatkınlık vardır, bu yűzden cerrahi planlanan hastalarda bu gűz nűne alınmalıdır ve hastalar operasyon öncesi bilgilendirilmelidir .

Dermatolojik Problemler: Çok sayıda pigmente nevűs ortalama %27 oranında TS'lı bireylerde grűlűr. TS'da oluřan nevűslerin etiyolojisi bilinmemektedir, nöral crest geliřim defekti yol açabilir. Karyotip olarak normal bir kadındaki aksine, TS'lı bireylerde gűneř iřıęı nevűs geliřiminde ana faktör deęildir. TS'lı hastalarda malign melanom geliřtięine dair yayınlar vardır, fakat melanositik nevűsűn malign transformasyon riski TS'da artmaz (42). Nevűs eđer sűrtűnmeye açık bir alanda ise veya malign transformasyon riskinden řűphe varsa alınmalıdır. İmmun kökenli dermatolojik problemler örneęin psöriasis, alopesi, vitiligo grűlme riski TS'lı bireylerde artar. TS'da psöriasis normal populusyona göre iki kat daha fazla grűlűr. Alopesi areata TS'lı bireylerde ű kat fazla grűlűr. Karyotiple saptanan bir korelasyon yoktur.

Obezite: TS'lı hastalarda obesite bir problem olabilir. Ağırlık kontrolű için diyet ve eksersiz tartışılmalıdır.

Glukoz İntoleransı: TS'lı bireylerde, glukoz intoleransı normal bireyler göre daha sık grűlűr ve TS'lı bireylerin yaklařık %10-34'űnű etkiler. Tip 2 diabetes mellitus (DM), normal populusyona göre 2-4 kat daha fazla grűlűr ve daha geçen yařta grűlme eęilimi vardır (37). Karyotip glukoz toleransını etkilemez grűnmektedir. TS'lı hastaların yaklařık % 50'sinde insűlin direnci olabilir. Belirgin kilo fazlası olan, tip 2 DM açısından aile hikayesi olan, insűlin direnci bulguları ve örneęin akantozis nigrikans olan hastaların kan glukoz dűzeyine bakılmalıdır.

űriner Sistem Anomalileri: Konjenital renal anomaliler TS'lı bireylerde normal populusyona göre dokuz kat fazla grűlmektedir (37). Lippe ve arkadařları 141 TS'lı hastayı intravenöz pyelografi (IVP) veya ultrasonografi ile incelemiř 47 hastada (%33) yapısal renal malformasyon tespit etmiřlerdir (43). Literatűrdeki bulgular TS'daki yapısal renal anomalilerin %25-43 arasında deęiřtięini göstermektedir (43). Tablo 3'de TS daki renal anomaliler grűlmektedir (43). Renal anomaliler birçok mekanizma ile oluřabilir. Örneęin űreter tomurcuklanmasında erke bir defekt çift toplayıcı sisteme veya agenezise yol açabilir. Ya da böbreęin pelvisten migrasyonunda bir defekt pelvik veya at nalı böbreęe yol açabilir. Bu anomalilerin morbitite űzerine anlamlı bir etkisi yoktur ama pyelonefrit riskini, űreteropelvik darlık riskini artırarak kronik renal yetmezlik riskini artırırlar. 45,X monozomi

olan hastalarda renal malformasyonların sıklığı artar fakat renal hastalık farklı karyotiplerle de meydana gelebilir (43). Renovaskűler anomaliler de TS'lı bireylerde daha sıktır. Renal ultrasonografi TS'lı olgulara yapılmalıdır. Eđer belirgin bir anomali saptanırsa uygun yaklaşım ve tedavi planlanmalıdır. İdrar yolu enfeksiyonları iyi tedavi edilmelidir.

Tablo 3. TS'da Bařlıca Renal Anomaliler(43)

Anomali	TS'daki insidansı (%)
Çift Toplayıcı Sistem	5-11
At nalı Böbrek	10-16
Rotasyonel Anomaliler	6-8
Ektopik Böbrek	2.5-3.5
Agenezis	2-5
űreteropelvik Darlık	3-5
Aberan Dolařım	2

TS'lı bireyler Y kromozom mozaizmi açısından FISH yöntemini de içeren uygun sitogenetik yöntemle araştırılmalıdır. Ayrıca eđer hastada kliteromegali veya doğumda maskulinize genital yapı, pubertede virilizasyon varsa Y kromozom mozaizm olasılığı araştırılmalıdır (22). Y kromozom mozaizmi varsa gonadoblastom veya disgerminom gelişme riski hayatın ikinci on yılında %10-20'dir (21). Yař artıkça risk artar, disgenetik gonadlarda gonadoblastoma gelişme riski %30'a kadar çıkar (21). Bu yűzden TS'lı bireylerde Y kromozom dizilerinin varlığının gösterilmesi önemlidir.

Tiroid Fonksiyon Bozuklukları ve Otoimműn Hastalıklar: TS'lı bireylerde otoimműn hastalıkların sıklıęı normal populusyona göre daha fazladır. Hashimoto tiroiditi, lyak hastalıęı, enflamatuar barsak hastalıkları, jűvenil romatoid artrit daha sık grűlűr. TS'lı bireyler özellikle hipotiroidizm açısından risk altındadırlar. Radetti ve arkadařları TS'lı 478 bireyi arařtırmıřlar %22.2'sinde tiroid otoantikollarını pozitif olarak bulmuřlardır. Bunlardan %27'si hipotiroidik (29/106); %3'ű tirotoksik (44). TS'lı bireylerde otoimműn tiroid hastalıęı insidansı yařla artar. Chiovato ve ark. hayatın ilk dekadı ile űncű dekadı arasında otoimműn tiroid hastalıęı grűlme sıklıęının iki katına çıktıęını göstermiřlerdir (45). TS'lı eriřkinlerin ortalama %25-30'ű hipotiroidiktir (40). Toplumdaki eriřkin kadınlardaki oran ise %1.5'dur. Graves hastalıęı insidansı TS'da artmaz. Otoimműn tiroid hastalıęı, diđer karyotiplerle karřılařtırıldıęında izokromozom karyotipinde (46, Xi(Xq)) daha sık grűlmektedir. Diđer otoimműn hastalıklarda izokromozom X ile iliřkilidir. Turner Sendromundaki tiroid ve diđer dokulara ait otoimműn hastalıklar hakkındaki oluř mekanizması tam olarak bilinmemektedir. TS'daki bařlıca gastrointestinal problemler űlseratif kolit ve Crohn hastalıęıdır. Gravholt ve ark. TS'lı bireylerde enflamatuar barsak hastalıęı riskinin iki kat arttıęını

belirtmişlerdir (37). TS'lı bireylerde ayrıca intestinal telenjiyektazilerden kaynaklanan artmış gastrointestinal kanama riski de belirtilmiştir.

Ortopedik Problemler: TS'lı bireylerde kongenital kalça gelişim problemleri normal populasyona göre daha sık görülür. Bu bulgu bireylerin ilerleyen yaşlarda kalça artriti gelişme riskini artırır. TS'lı kızlarda skolyoz, kifoz ve lordoz gelişme riski de artar. TS'ındaki ortopedik bulguları araştırarak yaygın vertebral epifizyal yapıdaki anomalilerin belirgin kifozu yol açabileceğini göstermektedir. Kifozun erken tespiti ve tedavisi önemlidir. Aşırı kifozun komplikasyonları arasında gelişim deformiteleri, sırt ağrısı ve fiziksel görünümünden utanmayı sayabiliriz. Bazı vakalarda nörolojik ve kardiyopulmoner fonksiyon bozuklukları meydana gelebilir. Kifozun TS'lı hastalarda sıklığı tam olarak bilinmemektedir. TS, fenotipik bulguları birçok hastada kifozun klinik tanısı engelleyebilir. Rutin radyolojik inceleme erken tanıya yardımcı olabilir.

Psikososyal Destek: TS'lı bireylerde genellikle zeka normaldir. Migeon ve ark. ring X kromozomundaki küçük X kromozom inaktivasyon bölgesinin yokluğunun veya anomalisinin ciddi zeka problemlerine yol açabileceğini göstermişlerdir (46). Zenger Hain ve ark. benzer karyotipi olan bayanları karşılaştırmışlar ve r(X) kromozomu inaktive olanda zekayı normal olarak tespit etmişlerdir (47). Görsel-uzaysal işleme, görsel-algısal işlevler, dikkat, kısa dönem bellek, motor fonksiyonlar, yürütücü bellekle ilgili yetersizlikler, matematikte zorlanma, hafıza problemleri, amaçları belirlemede zorlanma ve dikkat eksikliği gösterilmiştir (11).

TS'da arkadaş ilişkilerinde, okulda, konsantrasyonda güçlükler sıktır. Sosyal ilişkilerde yetersizlik ve düşük özbenlik belirgindir. Karyotipten bağımsız olarak beyin gelişiminde anatomik farklılıklarda bulunmaktadır. Murphy ve ark. TS'lı kadınlarda hipokampus ve parietal lob hacimlerinin daha küçük olduğunu göstermişlerdir (48). Reiss ve ark. TS'lı kızlarda parietal ve oksipital lob hacimlerinin daha az olduğunu göstermişlerdir (49). Pediatrist, aileye ve çocuğa gerekli psikososyal desteği sağlamalıdır. TS'lı diğer bireylerle, TS'lı çocuğu olan ailelerle veya TS destek grupları ile bağlantıyı sağlamalıdır. Ayrıca

aileye TS hakkında literatür desteği sağlamalıdır (50,51).

İZLEM PLANI

TS, prenatal tanısı konulduğu zaman aileye profesyonel destek medikal genetik uzmanı, pediatrik endokrinolog veya TS hakkında uzmanlaşmış bir doktor tarafından verilmelidir. TS'na prenatal olarak fetal ödem veya nukal kistik higromanın ultrasonografik (USG) olarak gösterilmesiyle tanı konulabilir. Ultrasonografik olarak sol kalp kökenli kalp defekti, renal anomali, büyüme geriliği, veya rölatif olarak kısa ekstremiteler TS'nu düşündürülebilir. İleri anne yaşı nedeniyle yapılan fetal kromozom analizi ile tesadüfen TS karyotipi tespit edilebilir. Ayrıca maternal serum marker sonuçlarıyla (maternal serum alfa fetoprotein, insan korionik gonadotropin, unkonjuge estriol) artmış Down sendromu riski nedeniyle yapılan karyotip analizi ile de bazı TS'lı fetüsler yakalanmaktadır. USG ile TS ile ilişkili bir anomali tespit edilirse veya serum markerlarında bir anormallik tespit edilirse karyotiplendirme önerilmektedir. Klinik bulguların dağılım aralığı sadece fetal karyotiplendirme ile önceden tahmin edilemez. Değişkenlik mosaizm ile artabilir. Tanı fetal karyotiplendirme ile konulmalı, fenotipik anomalileri tam olarak tanımlayabilmek için USG dikkatli yapılmalıdır. Eğer 45,X veya 46,XY fetal karyotipi bulunursa, USG incelemesi normal erkek genitalyasının ayırt edilmesi için önem kazanır. Ayrıca amniotik sıvıda folikül stimüle edici hormon (FSH) ve testesteron konsantrasyonları erkek fenotipi tanımlamada yardımcı olabilir (50).

SONUÇ: Mümkünse tüm aile fertlerinin katılımı ile pediatrist TS tanısını, fenotipini, fenotipin değişkenliğini tartışmalıdır. Boy kısalığı, infertilite, zeka durumu, tedavi yöntemleri, uygulanacak destekler hakkında bilgi verilmelidir. Tüm bunlara karşın bazı erken prenatal tanı alan vakalarda, aileler gebeliği sonlandırmak istemektedirler. Çoğunlukla TS sporadik bir olaydır ve sonraki gebeliklerde tekrarlama riski artmamaktadır. Pediatrist, aileye ve çocuğa gerekli psikososyal desteği sağlamalıdır. TS'lı diğer bireylerle, TS'lı çocuğu olan ailelerle veya TS destek grupları ile bağlantıyı sağlamalıdır. Ayrıca aileye TS hakkında literatür desteği sağlamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 23:566-74. Cited in: Wiedemann HR, Glatz J. Follow-up of Ullrich's original patient with "Ullrich-Turner" syndrome. *Am J Med Genet* 1991;41(1):134-6.
2. Lippe B. Turner syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20(1):121-52.
3. Saenger P. Turner's Syndrome. *N Engl J Med* 1996;335(23):1749-54.
4. Ranke MB, Saenger P. Turner's Syndrome. *Lancet* 2001;358(9278):309-314.
5. Hall JG, Gilchrist DM. Turner syndrome and its variants. *Pediatr Clin North Am* 1990;37(6):1421-40.
6. Stratakis CA, Rennert OM. Turner syndrome: molecular and cytogenetics, dysmorphology, endocrine, and other clinical manifestations and their management. *Endocrinologist* 1994; 4(6):442-53.

7. Price WH, Clayton JF, Collyer S, De Mey R, Wilson J. Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner's syndrome. *J Epidemiol Community Health* 1986;40(2):97-102.
8. Frias JL, Davenport ML. Committee on Genetics, and Section on Endocrinology. Health Supervision for Children With Turner Syndrome. *Pediatrics* 2003;111(3):692-702.
9. Massa GG, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of parental height. *Pediatrics* 1991; 88(6):1148-52.
10. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985;60(10):932-5.
11. Ross JL, Kushner H, Roeltgen DP. Developmental changes in motor function in girls with Turner syndrome. *Pediatr Neurol* 1996;15(4): 317-22.
12. Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. 2004:1931-1932.
13. Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM. Syndromes of the head and neck. In *Oxford Monographs on Medical Genetics*, No. 42. 4th edition. Oxford, England: Oxford University Press; 2001: 57-62.
14. Simpson JL. Gonadal dysgenesis and abnormalities of the human sex chromosomes: Current status of phenotypic-karyotypic correlations. *Birth Defects* 1975; 11(4):23-59.
15. Palmer CG, Reichmann A. Chromosomal and clinical findings in 110 females with Turner syndrome. *Hum Genet* 1976;35(1):35-49.
16. Zinn AR, Ross JL. Turner syndrome and haploinsufficiency. *Curr Opin Genet Dev* 8(3) 1998:322-7.
17. Zinn AR, Tonk VS, Chen Z, et al. Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11.2-p22.1. *Am J Hum Genet* 1998; 63(6):1757-66.
18. Verschraegen-Spae MR, Depypere H, Speleman F, Dhondt M, De Paepe. Familial Turner syndrome. *Clin Genet* 1992;41(4): 218-20.
19. Lemli L, Smith DW. The XO syndrome: A study of the differentiated phenotype in 25 patients. *J Pediatr* 1963; 63(Oct):577-88.
20. Chu CE, Connor JM, Donaldson MD, Kelnar CJ, Smail PJ, Greene SA. Detection of Y mosaicism in patients with Turner's syndrome. *J Med Genet* 1995;32(7):578-80.
21. Tsuchiya K, Reijo R, Page DC, Distèche CM. Gonadoblastoma: molecular definition of the susceptibility region on the Y chromosome. *Am J Hum Genet* 1995; 57(6):1400-7.
22. Zinn AR, Page DC. Turner syndrome and the Y chromosome. In: Hibi I, Takano K, eds. *Basic and Clinical Approach to Turner Syndrome: Proceedings of the 3rd International Symposium on Turner Syndrome*, Chiba, Japan, July 8-10, 1992. New York, NY: Elsevier Science; 1993:49-56.
23. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Muller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosomal material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3199-202.
24. Rochiccioli P, David M, Malpuech G, et al. Study of final height in Turner syndrome: ethnic and genetic differences. *Acta Paediatr* 1994; 83(3):305-8.
25. Massa G, Vanderschueren-Lodeweyckx, Malvaux P. Linear growth in patients with Turner syndrome: influence of spontaneous puberty and parental height. *Eur J Pediatr* 1990;149(4):246-50.
26. Hibi I, Tanae A. Final Height. In *Turner syndrome with and without gonadal function* In: Rosenfield RG, Grumbach MM(eds), *Turner syndrome*. New York: Marcel Dekker Inc, 1990:163-81.
27. Ross JL, Long LM, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Growth hormone secretory dynamics in Turner syndrome. *J Pediatr* 1985;106(2): 202-6.
28. Grumbach MM. Estrogen, bone, growth and sex: a sea change in conventional wisdom. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(Suppl 6):1439-55.
29. Mauras N, Rogol AD, Veldhuis JD. Increased hGH production rate after low dose estrogen therapy in prepubertal girls with Turner's syndrome. *Pediatr Res* 1990;28(6):626-30.
30. Massarano AA, Brook CG, Hindmarsh PC, et al. Growth hormone secretion in Turner's syndrome and influence of oxandrolone and ethinyl oestradiol. *Arch Dis Child* 1989; 64(4): 587-92.
31. Lu PW, Cowell CT, Jimenez M, Simpson JM, Silink M. Effect of obesity on endogenous secretion of growth hormone in Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1991;66(10):1184-90.
32. Saenger P. Growth-promoting strategies in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12): 4345-8.
33. Gotzsche CO, Krag-Olsen B, Nielsen J, Sorensen KE, Kristensen BO. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotypes in Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 71(5): 433-43.
34. Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's Syndrome. Italian Study Group for Turner syndrome (ISGTS). *J Pediatr* 1998;133(5):688-92.
35. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997;96(1):358-66.

36. Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics* 1998; 101(1):E11.
37. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51(2): 147-58.
38. 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.
39. Stenberg AE, Nylen O, Windh M, Hultcrantz M. Otological problems in children with Turner's syndrome. *Hear Res* 1998;124(1-2):85-90.
40. Sylven L, Hagenfeldt K, Brondum-Nielsen K, von-Schoultz B. Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment, and social life. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;125(4): 359-65.
41. Chrousos GA, Ross JL, Chrousos G, et al. Ocular findings in Turner syndrome: A prospective study. *Ophthalmology* 1984;91(8): 926-8.
42. Becker B, Jospe N, Goldsmith LA. Melanocytic nevi in Turner syndrome. *Pediatr Dermatol* 1994;11(2): 120-4.
43. Lippe B, Geffner ME, Dietrich RB, Boechat MI, Kangaroo H. Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging in 141 patients. *Pediatrics* 1988;82(6): 852-6.
44. Radetti G, Mazzanti L, Paganini C, 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;84(8): 909-12.
45. Chiovato L, Larizza D, Bendinelli G, et al. Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome. *Eur J Endocrinol* 1996;134(4):568-75.
46. Migeon BR, Luo S, Jani M, Jeppesen P. The severe phenotype of females with tiny ring X chromosomes is associated with inability of these chromosomes to undergo X inactivation. *Am J Hum Genet* 1994;55(3): 497-504.
47. Zenger Hain JL, Wiktor A, Goldman J, Van Dyke DL, Weiss L. X-inactivation pattern in an Ullrich-Turner syndrome patient with a small ring X and normal intelligence. *Am J Med Genet* 1993;47(4): 490-3.
48. Murphy DG, DeCarli C, Daly E, et al. X chromosome effects on female brain: a magnetic resonance imaging study of Turner's syndrome. *Lancet* 1993;342(8881):1197-200.
49. Reis AL, Mazzocco MM, Greenlaw R, Freund LS, Ross JL. Neurodevelopmental effects of X monosomy: a volumetric imaging study. *Ann Neurol* 1995; 38(5):731-8.
50. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1487-95.
51. Zacharin M. Disorders of ovarian function in childhood and adolescence: evolving needs of the growing child. An endocrine perspective. *BJOG* 2010; 117(2): 156-62.