



**Turner Sendromlu Hastalarda Menstrüel Düzen ve Fertilite****Menstruation Cycle and Fertility In Patients With Turner Syndrome**

Sevgül FAKI

Didem ÖZDEMİR

Bekir ÇAKIR

 <https://orcid.org/0000-0003-1856-1263> <https://orcid.org/0000-0001-7826-9059> <https://orcid.org/0000-0001-7526-8827>

Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**ÖZ**

Turner sendromu X kromozomlarının birinin yokluğu veya yapısal anormalliğine bağlı gelişen bir seks kromozom anormalliyidir. İnsidansı 100.000 canlı kız doğumda 50 veya 2500'de 1 olarak bildirilmiştir. Hastaların %20-30'u spontan puberte bulguları gösterirken sadece %2-5'inde spontan menstrüasyon ve gebelik görülebilir. Bu nedenle fertilite Turner sendromlu hastaların ve ailelerinin karşılaştığı ve ilgilendiği en önemli sorunlardan birisidir. Evlat edinme, taşıyıcı annelik, oosit bağıışı ve in vitro fertilizasyon, bu hastaların çocuk sahibi olmaları için başlıca seçeneklerdir. Son yıllarda başta oosit bağıışı olmak üzere yardımcı üreme tekniklerinin geliştirilmesi ile bu hastaların çocuk sahibi olma ihtimalleri artırılmıştır. Bu derlemede Turner sendromlu hastalarda fertilite seçenekleri incelenmiş ve ister spontan ister yardımcı üreme teknikleri ile olsun gebelik planlandığında anne ve fetus için genel popülasyonla kıyaslandığında daha sıklıkla karşılaşılabilecek komplikasyonlar tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Turner sendromu, fertilite, östrojen replasman tedavisi, kardiyak komplikasyonlar.

**ABSTRACT**

Turner syndrome is a sex chromosome abnormality due to absence or structural abnormality of one of the X chromosomes. It has an incidence of 1/2500 or 50/10000 of female live births. While spontaneous puberty may develop in 20-30% of the patients, spontaneous menstruation and pregnancy can only be seen in 2-5% of them. Fertility is one of the most important problems faced by the patients with Turner's syndrome and their families. Spontaneous puberty occurs in 15-30% of girls with TS and 2-5% experience menarche. Only approximately 2-5% of women with TS are able to conceive. Adoption, surrogacy, oocyte donation and in vitro fertilization are the main options for these patients to have children. In this review we discussed fertility options and possible fetomaternal complications in patients with Turner syndrome.

**Keywords:** Turner's syndrome, fertility, estrogen replacement therapy, cardiac complications.

**Tanım ve klinik**

Turner sendromu X kromozomlarının birinin yokluğu veya yapısal anormalliğine bağlı gelişen bir seks kromozom anormalliyidir. Hastaların yarısında monozomi (45,XO) karyotipi varken yarısında mozaizm (45,X/46,XX) veya izokromozom Xq, halka X veya Xp delesyonu gibi yapısal anomaliler saptanır. Ek olarak %6-10 oranında anormal Y kromozomu görülebilir (1). Y kromozom materyali varlığında, örneğin 45,XO/46,XY karyotipinde tam gonadal disgenezi vardır ve %10-25 gonadoblastoma riski nedeniyle gonadektomi yapılması gereklidir (2).

İnsidansı 100.000 canlı kız doğumda 50 veya 2500'de 1 olarak bildirilmiştir (3). Turner sendromu fenotipi birbirlerinden habersiz olarak ilk defa 1930'da Ullrich ve 1938'de Turner tarafından kısa boy ve cinsel gelişim geriliği gibi özellikler ile bildirilmiş ancak genetik defekt ilk olarak 1959'da tanımlanmıştır (4).

Turner sendromlu fetüslerde intrauterin dönemin 18. haftasına kadar germ hücre sayısı normalden sonra hücrelerin hızlanmış kaybı meydana gelir. Erken çocukluk (2-5 yaş) ve puberte başlangıcında (11-12 yaş) folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormon (LH) değerleri yüksek saptanır ve yetişkinlerde postmenapozal seviyelere ulaşır. Germ hücrelerindeki bu hızlanmış apoptosis folikülogenezde ciddi bir hasar ve bağ dokuda artışa yol açarak karakteristik "streak gonad" oluşumuna neden olur. Apoptosisin tam nedeni bilinmese de, yanlış miyotik çiftlenmenin bu süreci tetiklediği düşünülmektedir (5).

Birçok fenotip X kromozomun kısa kolunun yokluğu (Xp) sonucu gelişirken, anormal menstrüasyon ve infertilite genellikle uzun kol (Xq) delesyonları ile ilişkilidir. Mozaizmde daha iyi fenotip olmakla birlikte doku mozaizmdeki heterojenite nedeniyle mozaizm derecesi ile fenotip her zaman korele değildir. Konjenital anormallikler, kısa boy, gonadal disgeneze bağlı östrojen eksikliği ve primer amenore temel özelliklerdir. Mikrognat, yüksek tavanlı damak, perde boyun, saç çizgisinde düşüklük, dönmüş kulaklar, dar çene, meme başlarında

Yazışma Adresi/Correspondence Address:

Sevgül FAKI

Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel/Phone: 0536 216 75 91

E-mail: black\_snowtr@yahoo.com

Geliş Tarihi : 21.10.2017

Kabul Tarihi : 10.03.2018

aynıklık, kısa 4. metakarpal kemikler, genu valgum, Madelung deformitesi, kısa ekstremiteler, multipigmente nevüsler diğer özelliklerdir. Bu hastalarda şaşılık, sensorinöral duyma kaybı, tekrarlayan otit media ve renal malformasyonlar görülebilir. Boy kısalığının en önemli nedeninin kondrositlerde SHOX (short-stature homeobox-containing gene on the X chromosome) ekspresyonunun yetersizliği olduğu düşünülmektedir (6).

Turner sendromlu hastalarda konjenital kardiyovasküler hastalıklar, aort dilatasyonu ve diseksiyonu, metabolik sendrom, ateroskleroz, hipertansiyon (HT), diyabet, hipotiroidi, osteoporoz, kemik kırıkları, siroz ve nörokognitif bozukluklara normal popülasyondan daha sık rastlanmaktadır (7). Hastaların %30'unda biküspid aort kapağı, %12'sinde aort koarktasyonu saptanmıştır ve mortalitenin 3-4 kat arttığı bildirilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar prematür mortalitenin majör nedenlerinden birisidir ve koroner hastalıktan ölüm riski 3,5 kat, konjenital anomaliler dolayısıyla ölüm riski 24 kat artmıştır (8). Genel kadın popülasyonunda %0,006 olan aort diseksiyonu insidansı bu hastalarda %0,6-1,4 olarak bildirilmiştir ve 30-35 yaşlarında siktir (9).

### Metabolik Durumlar

Turner sendromlu hastalarda kan basıncı, kalp hızı, C-reaktif protein (CRP), bel çevresi ve subkutan yağ doku gibi metabolik risk faktörleri sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (10). Ayrıca bu hastaların bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı sıklığının daha fazla olduğu, yaşam boyu tip 2 diyabet için yüksek riske sahip oldukları bilinmelidir. Turner sendromlu hastalarda hepatik steatoz, nonalkolik yağlı karaciğer, otoimmün hastalık sıklığı artmıştır (11). İngiltere'de 2459 Turner sendromlu hastanın incelendiği bir çalışmada hipotiroidi, hipertiroidi, tip 1 diyabet, çölyak ve inflamatuvar barsak hastalıklarının Turner sendromunda genel popülasyona göre daha sık olduğu gösterilmiştir (12).

### Değerlendirme

Turner sendromlu hastaların glukoz metabolizması, kilo, tiroid fonksiyonları,

kemik metabolizması, karaciğer fonksiyonları ve kardiyovasküler durum açısından değerlendirilmeleri önerilmektedir. Tanı anında ve daha sonra periyodik olarak işitme testleri yapılmalıdır. Tüm ekstremitelerden kan basıncı ölçümü, renal malformasyonlar için ultrasonografi değerlendirilmesi yapılır. Turner sendromlu hastalarda tanıda ve takipte değerlendirilmesi gereken durumlar ve yöntemler bazı yazarlar ve destek gruplarının katkılarıyla belirlenmiştir (3,13-16) (Tablo 1).

### Tedavi

Turner sendromlu hastaların %20-30'u spontan puberte bulguları gösterir, %2-5'inde ise spontan menüstrüasyon ve gebelik görülebilir. Spontan puberte gelişen hastaların çoğunluğunu mozaisizimli olgular oluşturmaktadır (13).

Turner sendromlu çocuklarda 12 yaş civarında pubertenin indüklenmesi ve sekonder seks karakterlerinin, uterus ve kemik mineral gelişiminin sağlanması için tedavi başlanması önerilmektedir. Spontan puberteye girme ihtimali nedeniyle tedavi başlamadan önce dikkatli olunmalıdır. Turner sendromlu hastalarda FSH ve LH yaşamın ilk yıllarında ve beklenen pubertenin başlangıç yıllarında yükselir, 5-9 yaş arasında sağlıklı çocuklarda olduğu gibi düşüktür. Bu nedenle bu dönemde overyen fonksiyonlar serum FSH ve LH ölçümü ile değerlendirilemez. Pubertenin başlaması gereken dönemde puberte bulguları görülüyorsa ve serum FSH ve LH değerleri yüksek ise hormon replasman tedavisi (HRT) başlanmalıdır. Spontan puberte ve menarş gelişimini belirleyebilecek laboratuvar bulgularından birisi de antimülleryen hormon (AMH) ölçümüdür. Büyüyen foliküllerin granuloza hücrelerinden salgılanan bu hormonun, FSH düzeylerinde değişiklikten daha önce azaldığı bilinmektedir (17). 270 Turner sendromlu hastanın alındığı bir çalışmada serum AMH seviyesinin hastaların %21,9'unda ölçülebilir düzeyde olduğu ve bunların çoğunluğunun 45, X/46, XX karyotipinde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, AMH tespit edilebilenlerde edilemeyenlere oranla spontan menarş ihtimalinin 47,6 kat yüksek olduğu ve spontan puberte gelişiminin AMH varlığında %58,3, AMH bulunmayanlarda %2,9 olduğu gösterilmiştir. AMH prepubertal Turner sendromlu hastalarda folikül havuzunun bir belirteci olarak kullanılabilir (18).

\*Tablo 1: Turner sendromlu hastalarda klinikte karşılaşılan sorunlar ve değerlendirme

Zaman	Değerlendirme	Klinikte karşılaşılan sorunlar
<b>Bazal</b>	Karyotip Fizik muayene, kan basıncı, boy, kilo, beden kitle indeksi Elektrokardiyografi, Ekokardiyografi Oftalmolojik muayene ve işitme testi Tiroid fonksiyonları ve antikoları, açlık lipid profili, gonadotropinler, çölyak taraması, açlık plazma glukozu Renal ve hepatik fonksiyonlar, pelvik ultrasonografi Kemik dansitometrisi, Kalça ultrasonografi Psikolojik değerlendirme	Y kromozom varlığı Boy kısalığı, büyüme geriliği, obezite Konjenital kalp hastalığı, aort kökü dilatasyonu, hipertansiyon Şaşılık, sensorinöral işitme kaybı, tekrarlayan orta kulak iltihabı Hiperlipidemi, hipotiroidi, hipertirodi, çölyak hastalığı, diyabet Konjenital renal malformasyonlar, karaciğer fonksiyon bozukluğu
<b>Yılda bir</b>	Fizik muayene, kan basıncı, vücut kompozisyonu (boy, kilo, beden kitle indeksi, diet, egzersiz) Tiroid fonksiyonları, açlık plazma glukozu, açlık lipid profili, renal ve hepatik fonksiyonlar Psikolojik değerlendirme	Osteopeni, osteoporoz, kalça çıkığı, skolyoz, kifoz Lenfödem
<b>3-5 yılda bir</b>	Elektrokardiyografi, ekokardiyografi, aorta manyetik rezonans görüntüleme Kemik dansitometrisi İşitme testi Tiroid antikoları ve çölyak taraması	
<b>7 yaşından sonra</b>	Dental değerlendirme	Maloklüzyon ve dişin diğer anormallikleri
<b>10-12 yaş</b>	Gonadotropinler	Gonadal disfonksiyon
<b>Erişkin</b>	Fertilite değerlendirme	İnfertilite

## Östrojen Replasman Tedavisi

Östrojen tedavisinde temel amaç yaşlılarına benzer bir şekilde pubertal gelişim temposunu yakalamaktır. Normal pubertal gelişimi taklit etmek için çok düşük dozlarda östrojen monoterapisi başlanarak Tanner evresi, FSH, LH ve kemik olgunlaşması hızına göre doz ayarlanmalıdır (7). Başlangıç östrojen tedavisi erişkin replasman tedavisinin 1/10'u kadar düşük olabilir. Turner sendromunda östrojen tedavi protokollerinde öncelikle transdermal östrojen tercih edilmektedir. Bunlar kullanılmıyorsa oral estradiol veya etinil estradiol verilmelidir. 100 mcg transdermal östrojen; 2 mg oral estradiol, 20 mcg etinil estradiol ve 1,25 mg konjuge equine estradiole eşdeğerdir. Konjuge equine estradiol birçok farklı biyolojik potansiyele sahip östrojen, progesterin ve androjen içerdiğinden önerilmemektedir. Bazı yazarlar kilo bazlı östrojen replasmanı önermektedir. Buna göre 0,05-0,07 mcg/kg başlayarak meme gelişimini sağlamak için 0,08-0,12 mcg/kg'a çıkılabilir (19). Tedaviden yaklaşık 2 yıl sonra veya kırılma kanaması başladığında tedaviye siklik progesteron eklenir. 14-30 yaş arası tam doz hormon tedavisi, 30-50 yaş arası ise osteoporoz riskine karşı önlem ve feminizasyonu sağlamak amaçlı östrojen tedavisi önerilmektedir. 50 yaşından sonra ise postmenapozal kadınlara benzer şekilde risk faktörleri değerlendirilerek cinsiyet hormon replasmanı yapılır.

Çok düşük dozlarda (ultralow-dose) östrojen replasmanının erken yaşlarda 5-yaş- başlanması gündeme gelmiştir. 149 Turner sendromlu hastanın alındığı bir çalışmada çocukluk döneminde etinil estradiol verilen ardından da pubertal indüksiyon yapılan hastalarda telarşim daha erken geliştiği ve pubertenin daha yavaş tempoda ilerlediği gösterilmiştir (20).

Uzun süreli yüksek doz estradiolun uterus boyutunu normale getirdiği ve oosit başlığı yoluyla oluşabilecek fertilité başarısını iyileştirdiği gösterilmiştir (21). Bununla birlikte pubertenin indüklendiği konvansiyonel tedavi rejimlerinin meme büyümesi gibi sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişimi üzerinde yeterli etkisi olmasına karşın uterus büyümesini yeterince sağlamadığını gösteren görüntüleme çalışmaları da vardır (22).

## Büyüme Hormonu Tedavisi

Neredeyse tüm Turner sendromlu hastalarda boy kısalığı [-1 standart deviasyon (SD)] vardır ve bu durum fetal dönemden başlar. Büyümede duraklama infant ve çocukluk döneminde artarak -2 SD seviyelerine gelir ve 14 yaş civarında -4 SD'a varan belirgin bir gerilik görülür. Uygun zamanda büyüme hormonu tedavisi başlanması ile boy kısalığının bir miktar da olsa önüne geçilebilir. Büyüme hormonu tedavisinin 12-24. aylardan itibaren veya büyüme geriliği saptanın saptanmaz yani normal büyüme eğrisinde boy persentillerinde azalma görülür görülmez başlanması önerilmektedir (15). Turner sendromlu hastalarda ortalama erişkin boyu normalden 20 cm daha kısadır ve 140 cm civarındadır fakat büyüme hormonu ve östrojen tedavisi ile bu 150 cm'e çıkar. Büyüme hormonu tedavisi tipik olarak kemik yaşı 14'e ulaştıktan sonra veya büyüme hızı yılda <2 cm olursa kesilir. Bu hastalarda büyüme hormonuna azalmış hassasiyetle birlikte büyüme hormonu eksikliği ve büyüme hormonu-insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)/insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) sistemlerinde bozukluk olabilir. Bu nedenle diğer büyüme hormonu eksikliği durumlarından daha fazla büyüme hormonu gerekmektedir. Büyüme hormonu tedavisi genelde haftada 0,375-0,400 mg/kg günlük dozlara bölünerek ve yatmadan önce verilir.

Son yıllarda nonaromatize androjen olan oxandrolone tedavisinin büyüme hormonu verilen Turner sendromlu hastalarda büyümeyi arttırdığı ve erişkin

boyda 2,3-4,6 cm uzama sağladığı gösterilmiştir (23). 9 yaş üzerindeki çocuklarda veya ciddi boy kısalığı olanlarda 0,05 mg/kg/g (maksimum 2,5 mg) oxandrolone eklenmesi düşünülebilir. Bununla birlikte seste kalınlaşma, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, virilizasyon, HT, meme gelişiminde yavaşlama ve klitoremegali gibi yan etkileri dolayısı ile boy kısalığı belirgin ve tek başına büyüme hormonu tedavisi ile yeterli yanıt alınacağı düşünülmeden hastalarda önerilmektedir.

Ekstremité uzatmaya yönelik cerrahilerin Turner sendromlu hastalarda başka nedenlere bağlı boy kısalığı olanlara göre daha fazla yan etkileri olduğu ve daha zor iyileştiği gösterildiğinden bu hastalarda önerilmemektedir (24).

## Tedavilerin Kardiovasküler Sistem, Kemik Sağlığı ve Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Etkileri

Turner sendromlu hastalarda oral ve transdermal östrojenin sekonder seks karakterleri gelişimi ve kemik sağlığı üzerindeki etkileri benzerdir (25). Uzun süreli östrojen kullanımının Turner sendromlu hastalarda meme kanseri riskini arttırmadığı gösterilmiştir (26). HRT'lerinin tromboz riskini arttırdığı bilinmektedir, son yıllarda da Turner sendromunda trombozun daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (27). Transdermal östrojenlerin tromboza eğilim oluşturma riski oral östrojenlere oranla çok daha düşük olduğundan puberte döneminden sonra kullanımları avantajlı olabilir. Oral östrojenler CRP'de artışa, büyüme hormonu direncine, İGF ve İGFBP-3 seviyelerinde azalmaya, seks hormon bağlayıcı globulinde artma ve testosteron etkisinde azalmaya, düşük yoğunluklu lipoprotein ve yüksek yoğunluklu lipoprotein'nin trigliserid içeriğinde artmaya neden olurlar. Transdermal östrojenlerin bu parametreler üzerindeki etkisi minimaldir. Bununla birlikte oral ve transdermal östrojenlerin yan etkilerinin karşılaştırdığı çalışmaların çoğunluğu postmenapozal hastaları kapsamaktadır ve Turner sendromlu adolesan veya genç hastalar için de geçerli olup olmadığı kanıtlanmamıştır.

Östrojen tedavisinin epifizlerin kapanmasını ve kemik mineralizasyonunu hızlandırarak büyüme hormonu etkisini azaltabileceğine dair tartışmalar mevcuttur. Fakat, östrojen tedavisinin pubertenin beklenen başlangıç zamanı olan 12 yaş civarında verilmesinin final boyu etkilemediği gösterilmiştir (28). Bu ihtimalin önüne geçmek için oral yerine transdermal östrojen kullanılması önerilmiştir.

Östrojen eksikliğinin kemik üzerine negatif etkileri olacağı kesindir. Fakat Turner sendromlu hastalarda kemik mineral yoğunluğunu değerlendirirken, rutin yöntemlerle 2 boyutlu bir alanda ölçüm yapıldığı ve boy kısalığının kemik mineral yoğunluğunun rölatif olarak daha düşük ölçülmesine neden olabileceği unutulmamalıdır. Bunun için mümkünse 3 boyutlu volumetrik kemik mineral yoğunluğu ölçümleri –yüksek çözünürlüklü periferik kantitatif tomografi gibi –yöntemler tercih edilmelidir. HRT, Turner sendromlu hastalarda adolesan ve erken erişkin döneminde maksimum pik kemik kütesine erişmek, daha sonraki dönemlerde ise kemik mineral yoğunluğunda hızlı bir azalmayı engellemek için şarttır (29).

Turner sendromlu hastalarda genel olarak entelektüel kapasite ortalama aralıkta olsa da bebeklik döneminde gelişimsel gecikme ve ileriki dönemlerde kognitif davranışsal ve psikososyal alanda zorluklar yaşamaktadırlar. Bu hastalarda non-verbal beceriler etkilenmiştir. Düşük IQ performansı, kötü aritmetik beceri, görsel-uzaysal ve yönetim defisitleri, görsel-uzaysal organizasyon defisitlerine neden olur, sosyal algıda zorluk ve motor defisitler görülür. Overyen yetersizlik ve östrojen eksikliği bu nörokognitif anormalliklerin bir kısmından sorumlu

olabilir. Östrojen tedavisi yönetim kabiliyeti, hafıza ve motor defisitler üzerinde olumlu etki göstermekle birlikte görsel-uzaysal işleme, görsel hafıza ve aritmetik beceride belirgin iyileşme sağlayamamaktadır (16).

## Fertilite

Fertilite Turner sendromlu hastaların ve ailelerinin karşılaştığı ve ilgilendiği en önemli sorunlardan birisidir. Amerika'da 276 Turner sendromlu hastanın alındığı bir çalışmada %9,1'inin evlat edindiği, %3,2'sinde spontan veya yardımcı üreme teknikleri ile gebelik geliştiği ve %87,7'sinin ise çocuğu olmadığı saptanmıştır (30).

### Spontan gebelik

Turner sendromunda spontan gebelik %2 ile 8 arasında görülebilir. Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada 480 Turner sendromlu hastanın 27'sinde (%5.6) spontan gebelik geliştiği ve 18 (%3.8) hastada gebeliğin sağlıklı bir şekilde sonlandığı bildirilmiştir (31). Spontan puberte ve fertilite komplet monozomili Turner sendromlu hastalardan ziyade 45,X/46,XX mozaizm ve daha hafif fenotipi olan hastalarda beklenebilir. Başlangıçta fonksiyon gören bir over doku olsa dahi zamanla prematür overyen yetmezlik gelişmesi kaçınılmazdır. Ayrıca mozaik Turner sendromlu hastaların bebeklerinde kromozom anormalliliği gelişme riski genel popülasyona göre daha yüksektir.

Spontan gebelik sağlanamayan Turner sendromlu hastaların çocuk sahibi olmaları için 4 seçenek vardır (32). Bunlar evlat edinme, taşıyıcı annelik, oosit bağıışı ve in vitro fertilizasyondur (İVF) (Tablo 2).

### Oosit Bağıışı

Oosit bağıışı ile Turner sendromlu hastalarda gebelik teknik olarak mümkündür ve yakın zamana kadar en sık kullanılan yardımcı üreme tekniği olmuştur. Oositler sağlıklı bireyden alınır, İVF yapılır ve taze veya dondurulmuş olarak Turner sendromlu hastaya embryo transferi yapılır. Turner sendromlu 482 hastanın değerlendirildiği bir kohortta hastaların %12'sinde gebelik gelişmiş, bunların da %40'ı spontan %60'ı yardımcı üreme teknikleri (%53'ü oosit bağıışı) ile olmuştur (33). Çalışmalarda Turner sendromunda oosit bağıışı ile klinik gebelik oranları %17-40 arasında, düşük oranı ise %40-50 arasında bildirilmiştir (34). Bu yöntemle gebelik kaybı ve karyotip anomalileri riski daha

düşüktür fakat Turner sendromlu annenin bebeğin biyolojik annesi olmaması dezavantajdır.

### In vitro fertilizasyon

Hastanın kendi gametlerinin kullanıldığı yardımcı üreme teknikleri, İVF ve embryo transferi, oosit kriyoprezervasyon ve over doku kriyoprezervasyon olmak üzere 3 farklı şekilde olabilir. Bunların arasında Turner sendromlu hastalarda kullanılmış ve gebelikle sonuçlanan yöntem İVF ve embryo transferidir. Bu yöntemde over stimülasyonu yapılarak oositler toplanır, daha sonra İVF ve embryo transferi yapılır. Bu yöntem genel erişkin popülasyon için kabul edilebilir bir yöntem olmakla birlikte Turner sendromlu hastalarda başarı oranı düşük ve kromozomal anomali riski taşıdığı için uygulanması önerilmemektedir. Turner sendromlu erişkin hastaların çoğunluğunda gebelik istedikleri dönemde çoktan overyen yetmezlik gelişmiştir ve serum FSH değerleri yüksektir. Yine de hala fonksiyon görebilecek folikül oluşturma şansı vardır. Oosit kriyoprezervasyon yönteminde oosit stimülasyonu yapılarak olgun oositler transvajinal olarak toplanır. Toplanan oositler yavaş bir şekilde dondurularak veya vitrifikasyon adı verilen sıvının, hızlı soğutma ile buz kristalleri oluşturmadan yüksek viskoziteli, cam benzeri katıya dönüşmesi yöntemiyle saklanır. Oosit kriyoprezervasyon özellikle erişkin kanser hastalarında uygulanmaktadır. Adolesanlarda genel anestezi gerektirebilir, prepubertal çocuklarda ise uygun değildir. Turner sendromlu hastalarda oosit toplanması yapıldığı raporlar olmakla birlikte gebelik henüz rapor edilmemiştir (35). Over doku kriyoprezervasyon ise laparoskopik olarak immatür over folikülleri içeren over dokunun toplanması ve dondurulması işlemidir. Her yaşta yapılabileceği bilinse de literatür bu konuda oldukça sınırlıdır, cerrahi gerektirir ve oosit kaybı oranı yüksektir. Turner sendromu dışında dahi 2013 verilerine göre 30 civarında doğum bildirilmiştir. Turner sendromunda bu yöntemle gebelik oluşumu bildirilmemiştir.

Turner sendromlu hastalarda over dokusunun alındığı ve saklandığı az sayıda çalışma sonuçlarında sağlam folikül elde etme ihtimalinin bazı durumlarda arttığı saptanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda over kriyoprezervasyon işleminin 14 yaş ve üstü, spontan pubertal gelişimi olan, FSH < 40 IU/ml olan, ölçülebilir AMH düzeyine sahip, normal kardiyak durumu olan hastalarda, aileden ve çocukta mortalite riski ve fetal risk içeren onam alınması ve etik onay bulunması durumunda düşünülebileceği belirtilmiştir (32). Ayrıca, hastanın kendi gametlerinin kullanıldığı İVF yöntemlerinde spontan Turner sendrom gebeliklerinde olduğu gibi etkilenmiş oositlerin kullanılması ihtimali olduğundan bebekte kromozomal anomali riski artmıştır.

**Tablo 2:** Turner sendromlu hastaların çocuk sahibi olabilmeleri için muhtemel seçenekler

Evlat edinme	Biyolojik aileleri tarafından büyütülmeyen çocuklara ebeveyn olma
Taşıyıcı annelik	Turner sendromlu hastanın kendisine ait veya bağışlanmış gametler ile sağlanan ve başka bir kadının taşıyıcı olarak kullanıldığı planlı gebelik
Oosit bağıışı	Bağışlanmış gametlerin embryo oluşumu için kullanılması ve Turner sendromlu hastaya implante edilmesi
İVF	Turner sendromlu hastanın kendi gametlerinin embryo oluşumu için kullanılması ve implante edilmesi
- İVF ve embryo transferi	-Oosit stimülasyonu ile oositlerin transfer öncesi elde edilmesi
- Oosit kriyoprezervasyon	-Oosit stimülasyonu ile oositlerin transvajinal olarak toplanması ve transfer zamanına kadar dondurularak veya vitrifikasyon yöntemi ile saklanması
-Over doku kriyoprezervasyon	-Laparoskopik olarak immatür over folikülleri içeren over dokunun toplanması ve transfer zamanına kadar dondurularak saklanması

İVF: In vitro fertilizasyon

Bu tekniklerle ilgili birçok klinik ve etik sorunlar vardır. Over dokusunun ne zaman ve hangi hastadan dondurulmak ve uzun dönem saklamak üzere cerrahi olarak alınması gerektiği net değildir. Folikül olmayan bir çocukta cerrahi işlem yapmak gereksiz risk alınmasına neden olabilir. Ayrıca, toplama işlemi sırasında overlerin daha fazla zarar görme riski olabileceği ve potansiyel yaşayan dokunun çıkarılarak ileride oluşabilecek bir fertilité ihtimalinin ortadan kaldırılmış olma riski öne sürülmüştür. Çocukluk veya adolesan döneminde fertilité sağlanması için girişim yapılmasının doğruluğu, yapılacaksa da hangi girişimin yapılması gerektiği tartışmalıdır. İVF tekniklerinde başarı oranı düşüktür, bu durum ailede ve hastada gereksiz umutlanmaya yol açabilir. Son olarak klinik ve biyokimyasal olarak hiç fonksiyone over dokusu olmadığı düşünülüyorsa girişim yapmanın doğruluğu tartışmalıdır.

### Gebelik ile ilişkili riskler

Turner sendromlu hastada gebelik planlandığında hem anne hem de çocuk için riskler olduğu bilinmelidir (Tablo 3). Bu hastalarda gebelik ilişkili komplikasyon riski yüksek olduğu için 3. basamak merkezlerde takip edilmeleri gereklidir. En sık görülen komplikasyonlar tiroid disfonksiyonları, obezite, diyabet, HT ve preeklampsi olarak sayılabilir. Ayrıca, konjenital kalp hastalıklarında kötüleşme, kalp yetmezliği, aort diseksiyonu ve ani ölüm görülebilir. Mercadal ve ark tarafından yapılan bir çalışmada Turner sendromlu 10 gebenin 4'ünde preeklampsi ve 1'inde gestasyonel HT ile birlikte intrahepatik kolestaz ve 3'ünde prematür doğum gelişmiştir (36). Turner sendromlu hastalarda oosit bağışi ile gebelik oluştuğunda, diğer oosit bağışi sonrası oluşan gebeliklere oranla komplikasyonların daha fazla olduğu bilinmektedir. 4 çalışmanın değerlendirildiği bir analizde bu hastaların %40'ında preeklampsi/gestasyonel HT geliştiği görülmektedir (37). Hastalardaki kardiyovasküler ve renal anomalilerin sık olması bunun nedenlerinden birisidir.

Kardiyovasküler anomaliler Turner sendromlu hastaların %25-45'inde görülür ve gebelik gelişen hastalarda ölüm riski sağlıklı popülasyona oranla 100 kat artmıştır. Gebeliğin bu hastalarda nadir ama ölümcül bir komplikasyon olan aort diseksiyonuna neden olabileceği bilinmektedir. Literatürdeki raporlara dayanarak bu riskin %10'lara ulaşabileceği düşünülmektedir ve vakaların %50'si gebeliğin 3. trimesterında veya doğum sırasında gelişmektedir. Turner sendromlu hastalarda gebeliğe hangi şartlarda izin verilebileceği açık değildir (15). Fransa'da 2008'de oosit bağışi ile gebe kalan Turner sendromlu 2 hastanın akut aort diseksiyonu sonucu yaşamını yitirmesi sonucu yayımlanan raporda gebelik öncesi tüm Turner sendromlu hastalarda kardiyovasküler

muayene yapılması, kan basıncı ölçümü, kan basıncı yüksekse renal arterlerin doppler US ile görüntülenmesi, iki-boyutlu transtorasik ekokardiyografi, kalp ve aortanın manyetik rezonans anjiyografi ile değerlendirilmesi önerilmektedir (38). Turner sendromlu hastalarda aortik cerrahi veya aort diseksiyonu öyküsü, aort dilatasyonu (en büyük aort çapı >25 mm/m<sup>2</sup> veya >35 mm), aort koarktasyonu, kontrol edilemeyen HT, portal HT ve özefagus varisi varlığı gebelik için kontrendikasyonlar olarak belirlenmiştir. İzole biküspid aorta varlığı gebelik için kontrendike değildir fakat aort anevrizması ve diseksiyonu için risk faktörü olduğu bilinmemektedir. Aort diseksiyonu için risk faktörleri biküspid aort kapağı gibi konjenital kardiyovasküler malformasyonlar, koarktasyon, fetal lenfödem hikayesi, HT, obezite ve multiple gebeliklerdir (39).

Oosit bağışi ile İVF yapılırken multiple gebelikleri önlemek için kesinlikle tek embryo transferi önerilmektedir. Gebelik oluştuğunda 1. ve 2. trimester sonlarında ve 3. trimesterde her ay ekokardiyografi ile kardiyovasküler değerlendirme yapılması ve iki inceleme arasında aort çapında %10'dan fazla artış olursa manyetik rezonans görüntüleme önerilmektedir. Aort çapı 25 mm/m<sup>2</sup>'yi veya 35 mm'i geçerse veya iki ölçüm arasında %10'dan fazla fark varsa ve gebelik 32 haftadan önce ise medikal-cerrahi kardiyoloji ve yenidoğan üniteleri olan bir merkezde hospitalize edilmeli, 25-34 hafta arasında doğum gerçekleşecekse fetal akciğer maturasyonu hızlandırılmalı ve planlı bir şekilde sezaryen yapılmalıdır. Aort çapında değişiklik olmazsa kardiyologların ve kalp cerrahlarının olduğu bir merkezde doğum yaptırılabilir. Aort kökünde akut diseksiyon gelişirse ve gebelik 25. haftadan önce ise fetusa müdahale edilmeden acil cerrahi yapılmalı, 25. haftadan sonra ise acil sezaryen sonrasında acil cerrahi yapılmalıdır. Hastaların %85'inde pelvisde darlık nedeniyle sezaryen gerekir, fetal-pelvik uyumsuzluk veya eşlik eden hastalık yoksa yakın kan basıncı takibi ile vajinal doğum yaptırılabilir (38).

Doğum sonrası kardiyovasküler risk devam ettiği için postpartum 5-8. günlerde aort kökünün US ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Gebelik oosit bağışi ile olmamışsa bebeğin Turner sendromu ve trizomi 21 açısından test edilmesi gereklidir, oosit bağışi yapılmışsa bebek için ekstra teste gerek yoktur.

Amerikan Reprodüktif Tıp Derneği "American Society for Reproductive Medicine" 2012'de yayımladığı bildiriye Turner sendromunu oosit bağışi-yardımcı üreme teknikleri için relatif bir kontrendikasyon olarak belirlemiş ve majör kardiyak komplikasyon varlığında ise kesin kontrendike olduğunu belirtmiştir (40). Turner sendromlu hastalarda gebelik için kontrendikasyonlar konusunda otoriteler arasında küçük farklar olmakla birlikte genel olarak kabul edilen kontrendikasyonlar tablo 3'de verilmiştir.

**Tablo 3:** Turner sendromlu hastalarda gebelik sırasında karşılaşılabilecek maternal ve fetal komplikasyonlar ve gebelik için kontrendikasyon oluşturan durumlar

Maternal komplikasyonlar	Fetal komplikasyonlar	Kontrendikasyonlar
-Gestasyonel hipertansiyon	-Spontan abortus	-Aortik cerrahi öyküsü
-Preeklampsi	-Kromozom anormallikleri	-Aort diseksiyonu öyküsü
-Tiroid disfonksiyonları	-X kromozom anomalileri	-Majör kardiyak komplikasyon
-İntrahepatik kolestaz	-İntrauterin büyüme geriliği	-Aort dilatasyonu (en büyük aort çapı >20-25 mm/m <sup>2</sup> )
-Gestasyonel diyabet	-Düşük doğum ağırlığı	-Aort koarktasyonu
-Konjenital kalp hastalıklarında kötüleşme	-Prematürite	-Kontrol edilemeyen HT
-Artmış sezaryen riski	-Perinatal fetal ölüm	-Özefagus varisine neden olmuş portal hipertansiyon
-Aort diseksiyonu		
-Ani ölüm		



Turner sendromu fetus için de birtakım riskler getirir. Gebelik spontan da olsa yardımcı üreme teknikleri ile de olsa bu hastalarda spontan abortus ve fetal anormallikler daha yüksek oranda görülmektedir. 74 Turner sendromlu hastada gelişen 160 gebeliğin incelendiği bir çalışmada gebeliklerin %29'u düşük ile sonuçlanmış, %20'sinde Turner sendromu ve Down sendromu gibi fetal anomaliler ve %7'sinde perinatal fetal ölüm görülmüştür (41). X kromozom anomalileri anneden bebeğe geçebilir. Monozomi X veya yapısal X kromozom anomalileri olan hastalar seks kromozom anomalisi olan oosit üretebilirler. Bu da etkilenmiş bir zigot oluşmasına ve gebeliğin düşük ile sonuçlanmasına veya Turner sendromlu bebek gelişimine neden olabilir.

Turner sendromlu hastalarda erken dönemde gebelik kayıplarının sık olmasının bir nedeni fetal kromozom anormallikleri olabilir. Ayrıca, X kromozomu üzerinde implantasyonu etkileyen bazı genlerin eksikliğine bağlı olarak endometrial tutunmanın bozulmuş olması da gebelik kaybına neden olabilir. Uterus yapısal olarak anormal olabilir (bicornuate) veya puberte döneminde östrojen replasmanında gecikme veya yetersizlik nedeniyle küçük olabilir. Turner sendromlu hastaların bebeklerinin %22-50'sinde intrauterin büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve prematürite görülmektedir (32). Mercadal ve ark tarafından yapılan çalışmada prematür doğum 10 hastanın 3'ünde gelişmiş, 11 bebeğin 4'ünde doğum ağırlığı 10 persentilin altında kalmıştır (36). Preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek oranı da bu hastalarda daha fazladır (37).

Fetal anomali riski nedeniyle Turner sendromlu tüm gebelerde fetal antenatal tanılal test önerilmeli ve bu gebelikler yüksek riskli olarak değerlendirilmelidir.

## SONUÇ

Sonuç olarak Turner sendromunda östrojen eksikliği tedavi edilmelidir. 12 yaş civarında başlanan östrojenin kemik mineral yoğunluğu, kırık riski, nörokognitif gelişme, kardiyovasküler risk profili ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkisi vardır ve final boyu olumsuz etkilemez. Büyüme hormonu tedavisi ise 12-24. aylardan itibaren veya büyüme geriliği saptanır saptanmaz başlanmalıdır. Turner sendromlu hastaların bir kısmında özellikle mozaisizm varsa spontan gebelik görülebilir. Son yıllarda başta oosit bağışi olmak üzere yardımcı üreme tekniklerinin geliştirilmesi ile bu hastaların çocuk sahibi olma ihtimalleri arttırılmıştır. Bununla birlikte bu hastalarda ister spontan ister yardımcı üreme teknikleri ile olsun gebelik planlandığında hem anne hem de fetus için genel popülasyonla kıyaslandığında komplikasyon riskinin arttığı ve bir takım ek sorunlar gelişebileceği bilinmelidir. Turner sendromlu gebeler endokrinolog, kadın doğum uzmanı, kardiyolog, kalp damar cerrahı, perinatolog, genetik uzmanı ve neonatologların da bulunduğu bir merkezde multidisipliner yaklaşım ile takip edilmelidir.

## KAYNAKLAR

- Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med* 2010;12:52-55.
- Barros BA, Moraes SG, Coeli FB, Assumpção JG, De Mello MP, Maciel-Guerra AT, et al. OCT4 immunohistochemistry may be necessary to identify the real risk of gonadal tumors in patients with Turner syndrome and Y chromosome sequences. *Hum Reprod.* 2011;26:3450-3455.
- Morgan T, Turner Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2007;76:405-10.
- Turner H. A syndrome of infantilism congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 23: 566-574.
- 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;82:1810-1813.
- Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet.* 2000; 9:695-702.
- Trolle C, Hjerrild B, Cleemann L, Mortensen KH, Gravholt CH. Sex hormone replacement in Turner syndrome. *Endocrine.* 2012; 41(2):200-19.
- Stochholm K, Juul S, Juel K, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91:3897-3902.
- Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner syndrome: two cases and review of 85 cases in the literature. *J Med Genet* 2007; 44:745-749
- O'Gorman CS, Syme C, Bradley TJ. An evaluation of early cardiometabolic risk factors in children and adolescents with Turner syndrome. *Clin Endocrinol* 2013; 78:907-913.
- Lee MC, Conway GS. Liver dysfunction in Turner syndrome and its relationship to exogenous oestrogen. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1141-1145.47.
- Goldacre MJ, Seminog OO. Turner syndrome and autoimmune diseases: record-linkage study. *Arch Dis Child* 2014; 99:71-73.
- 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;82:1810-1813.
- Bondy CA: Turner Syndrome Group. Care of girls and women with Turner Syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92 (1):10-25
- Davenport ML. Approach to the Patient with Turner Syndrome. 2010; 95 (4): 1487-1495.
- Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. *British Medical Bulletin* 2008; 86: 77-93
- Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, de Rijke YB, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Roes EM, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:4650-4655.
- Visser JA, Hokken-Koelega ACS, Zandwijken GRJ, Limacher A, Ranke MB, Flück CE. Antimüllerian hormone levels in girls and adolescents with Turner syndrome are related to karyotype, pubertal development and growth hormone treatment. *Hum Reprod* 2013; 28:1899-1907.
- Ankarberg-Lindgren C, Kristrom B, Norjavaara E. Physiologic estrogen replacement therapy for puberty induction in girls: a clinical observation study. *Horm Res Paediatr* 2014; 81:139-244.
- Quigley CA, Wan X, Garg K, Kowal K, Cutler GB Jr, Ross JL. Effects of low-dose estrogen replacement during childhood on pubertal development and gonadotropin concentrations in patients with Turner syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E1754-1764.
- Foudila T, Söderström-Anttila V, Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum. Reprod.* 1999;14:532-535

22. 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;74(6):756-61
23. Sas TCJ, Gault EJ, Zeger Bradsley M, Menke LA, Freriks K, Perry RJ, et al. Safety and efficacy of oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome: evidence from recent studies and recommendations for use. *Horm Res Paediatr* 2014; 81:289–297.
24. Kim S-J, Pierce W, Sabaharwal S. The etiology of short stature affects the clinical outcome of lower limb lengthening using external fixation. *Acta Orthopaedica* 2014; 85:181–186.
25. Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M, Unanue N, Klein KO, Singh R, et al. Metabolic effects of oral versus transdermal 17 b-estradiol (E2): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:2716–2724.
26. Bösze P, Tóth A, Török M. Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2006;355:2599–2600.
27. Calcaterra V, Gamba G, Montani N, de Silvestri A, Terulla V, Lanati G, et al. Thrombophilic screening in Turner syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(9):676-9.
28. van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Otten BJ, et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1119–1125.
29. Bertelloni S, Cinquanta L, Baroncelli GI, Simi P, Rossi S, Saggese G. Volumetric bone mineral density in young women with Turner's syndrome treated with estrogens or estrogens plus growth hormone. *Horm. Res.* 2000;53:72–76.
30. 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. *Fertility and Sterility* 2011;95:2251–2256.
31. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtilot C, Salenave S, Brac de la Perrière A, Albarel F, et al; CMERC Center for Rare Disease Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod.* 2016;31(4):782-8.
32. Hewitt JK, Jayasinghe Y, Amor DJ, Gillam LH, Warne GL, Grover S, et al. Fertility in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(5):606-14.
33. Bryman I, Sylven L, Berntorp K, Innala E, Bergström I, Hanson C, et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertility and Sterility* 2011;95:2507–2510.
34. Bodri D, Vernaeve V, Figueras F, Vidal R, Guillén JJ, Coll O. Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy. *Human Reproduction* 2006; 21:829–832.
35. Oktay K, Rodriguez-Wallberg KA, Sahin G. Fertility preservation by ovarian stimulation and oocyte kriyoprezervasyon in a 14-year-old adolescent with Turner syndrome mosaicism and impending premature ovarian failure. *Fertility and Sterility*, 2010;94:753. e15–753. e9
36. Alvaro Mercadal B, Imbert R, Demeestere I, Englert Y, Delbaere A. Pregnancy outcome after oocyte donation in patients with Turner's syndrome and partial X monosomy *Human Reproduction* 2011;26(8):2061–2068.
37. Hagman A, Loft A, Wennerholm UB, Pinborg A, Bergh C, Aittomäki K, Nygren KG, et al. Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study; *Hum Reprod* 2013;28(6):1598-1609.
38. Cabanes L, Chalas C, Christin-Maitre S, Donadille B, Felten M, Gaxotte V, et al. Turner syndrome and pregnancy: clinical practice. Recommendations for the management of patients with Turner syndrome before and during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152:18–24
39. Bondy C, Rosing D, Reindolla R. Cardiovascular risks of pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertility and Sterility* 2009;91, e31–e32
40. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2012; 97:282–284.
41. Tarani L, Lampariello S, Raguso G, Colloridi F, Pucarelli I, Pasquino AM, et al. *Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of literature. Gynecological Endocrinology* 1998;12:83-87.