

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Mustafa Doğan¹
Recep Eröz²
Semih Bolu³
Hüseyin Yüce²

¹ Malatya Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Uzmanı, Malatya

² Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Düzce

³ Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Düzce

Yazışma Adresi:

Mustafa Doğan
Malatya Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Uzmanı, Malatya, Türkiye
Tel: +90 541 4785969
Email: mustafadogan81@yahoo.com

Geliş Tarihi: 10.04.2018
Kabul Tarihi: 12.06.2018
DOI: 10.18521/kt.d.414179

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Turner Sendromlu Olgularımızın Karyotip Kompozisyonlarının Başvuru Şikâyetleri ve Antropometrik Verileri ile Birlikte Değerlendirilmesi

ÖZET

Amaç: Turner sendromu (TS), kadınlarda ikinci X kromozomunun kısmi veya tam kaybı ya da X kromozomunun yapısal anomalileri sonucu oluşan ve boy kısalığı, lenfödem, kardiyak anomaliler, primer over yetmezliği ve nörokognitif problemler gibi klinik bulgular ile karakterize bir hastalıktır. Turner sendromlu olgularımızın karyotip kompozisyonlarını, başvuru şikâyetlerini, antropometrik verileriyle birlikte literatüre katkı amaçlı sunduk.

Gereç ve Yöntem: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD'na Turner sendromu olduğu düşünülerek yönlendirilmiş hastalardan alınan periferik kan örneklerinden DNA izole edildi ve kromozom analizleri gerçekleştirildi. Çalışmaya Turner sendromu ile uyumlu olan 20 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen her vakanın başvuru şikâyeti, boy, kilo, BMI (vücut/kitle indexi) değerleri not edilmiştir.

Bulgular: Yaptığımız çalışmada sitogenetik analizi sonuçlarına göre 9 hastada 45,X (%45), 1 hastada 46,X,der(X),t(X,X)(p.11.2;q22)/45,X (%5), 1 hastada 45,X/46,X,del(X)(p.11.2) (%5), 1 hastada 45,X/47,XXX (%5), 4 hastada 45,X/46,XX (%20), 2 hastada 46,X,i(X)(q10)/45,X (%10), 1 hastada 46,X,i(X)(q10) (%5) ve 1 hastada 46,X,del(X)(p21) (%5) kromozomal kompozisyon tespit edildi.

Sonuç: TS'lu hastalar farklı karyotip kompozisyonları göstermekte bu da hastalarda farklı klinik manifestasyonlara neden olmaktadır. "45,X" karyotipinin diğer kromozom kuruluşlarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiş olup, hasta grubumuzda en sık başvuruyu %60 ile boy kısalığı oluşturmaktaydı. Boy kısalığı etyolojisi ile takip edilmekte olan hastalarda erken teşhis ve erken tedaviye başlayabilmek için karyotip analizi yapılması önem arz etmekte, hastaların düzenli olarak multidisipliner bir ekip yaklaşımı ile takip edilmeleri gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Turner Sendromu, Mozaik Turner Sendromu, İzokromozom X, İnfertilite

Evaluation of Karyotype Composition of Our Turner Syndrome Patients with Their Application Complaints and Anthropometric

ABSTRACT

Objective: Turner syndrome (TS) is the result of partial or complete loss of the second X chromosome in women or structural anomalies of the X chromosome, and is characterized by clinical manifestations such as short stature, lymphedema, cardiac anomalies, primer over failure and neurocognitive problems. We have presented our patients with Turner syndrome together with the reasons for application complaints and anthropometric data with karyotype compositions for contribution to the literature.

Method: DNA was isolated from the peripheral blood samples and chromosome analysis were performed in the patients who were thought to be Turner Syndrome at Düzce University Medical Faculty Medical Genetics Department. Twenty patients who were compatible with Turner's syndrome were included in the study. The complaints, height, weight, BMI (body mass index) values of each case included in the study were noted.

Results: According to the results of cytogenetic analysis in our study, it was detected that 9 patients were 45, X (45%), 1 patient was 46,X,der(X),t(X,X)(p.11.2;q22)/45,X (%5), 1 patient was 45,X/46,X,del(X)(p.11.2) (%5), 1 patient was 45,X/47,XXX (%5), 4 patients were 45,X/46,XX (%20), 2 patients were 46,X,i(X)(q10)/45,X (%10), 1 patient was 46,X,i(X)(q10) (%5), 1 patient was 46,X,del(X)(p21) (%5) chromosomal composition.

Conclusion: Patients with TS show different karyotype compositions, which cause different clinical manifestations in patients. The "45, X" karyotype was found to be significantly higher than other chromosomal compositions, and the most common complaint in our patient group was short stature of 60%. Karyotype analysis is important for early diagnosis and early treatment in patients being followed up with short stature etiology. Patients should be followed up with a multidisciplinary team approach on a regular basis

Keywords: Monosomy X, Mosaic Turner Syndrome, Isochromosome X, Infertility

GİRİŞ

Turner sendromu (TS), kadınlarda ikinci X kromozomunun kısmi veya tam kaybı ya da X kromozomunun yapısal anomalileri sonucu oluşan ve boy kısalığı, lenfödem, kardiyak anomaliler, primer over yetmezliği ve nörokognitif problemler gibi klinik bulgular ile karakterize bir hastalıktır. İlk olarak Henry Turner tarafından 1938 yılında kısa boy, eşeyssel gelişme geriliği, kubitus valgus, yele boyun bulguları ile tanımlanmıştır (1). Prevalansı 1/2000-1/2500 canlı dışı doğum olarak ortaya konmuştur (2,3). Kısa boy, pubertal gecikme, overyan yetmezlik dışında, kardiyak ve renal anormallikler, sensorinöral işitme kaybı, oftalmolojik problemler, tiroid anormallikleri, metabolik sendrom, inflamatuvar barsak hastalığı ve nörobilişsel problemlerin TS'de yaygın olarak gözüktükleri kabul edilmektedir ve bu hastaların yaklaşık olarak %5-10'unda spontan gebelik meydana gelmektedir. TS'lu hastaların klinik prezentasyonları heterojenite göstermektedir. Düşük monozomi X mozaizmine sahip olan dışilerde klasik Turner fenotipi bulguları beklenmemektedir.

Hastaların TS tanısı almaları geniş yaş aralıklarında olabilmektedir. Prenatal dönemde artmış nukal kalınlık, kistik higroma, sol taraflı obstrüktif kardiyak anomaliler (özellikle aort koarktasyonu) gibi USG bulguları TS düşündürmektedir. Bu durumda, amniyosentez veya koryon villus örnekleme ile doğrulayıcı testler TS tanısı için gereklidir. Bununla birlikte, prenatal olarak teşhis edilen tüm bireylerde postpartum olarak karyotip analizinin tekrarlanması gerekmektedir. (4). Maternal hücre içermeyen fetal DNA kullanılarak yapılan noninvaziv prenatal testin, TS tanısı için şu anda iyi bir prediktif değere sahip olmadığı gösterilmiş ve bu nedenle de prenatal tanı için önerilmemekle birlikte(6), zamanla kromozomal düzensizliklerin Non İnvazif Prenatal Tarama (NİPT) ile birlikte çalışılabileceği düşünülmektedir. Bebeklik döneminde de lenfödem, yele boyun, aort koarktasyonu gibi bulgular var ise TS'nu dışlamak üzere karyotip analizi çalışılması gerekmektedir. Yaptığımız çalışmada Turner sendromlu olgularımızın karyotip kompozisyonlarını, geliş şikayetlerini boy, kilo, vücut/kitle indexi (BMI) verileriyle birlikte literatüre katkı amaçlı sunuyoruz.

MATERYAL VE METOD

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD'na kısa boy, infertilite, pubertal şikâyetler nedeniyle Turner sendromu olduğu düşünülen hastalardan kromozom analizleri Turner sendromu ile uyumlu olan 20 kişi dahil edilmiştir. Çalışma için yerel etik kuruldan izin alınmıştır. Olgulardan heparinize edilmiş periferik kan örneği alınmış ve yapılan hücre kültürü sonrası elde edilen metafaz plakları GTG bantlama ile bantlanmış ve

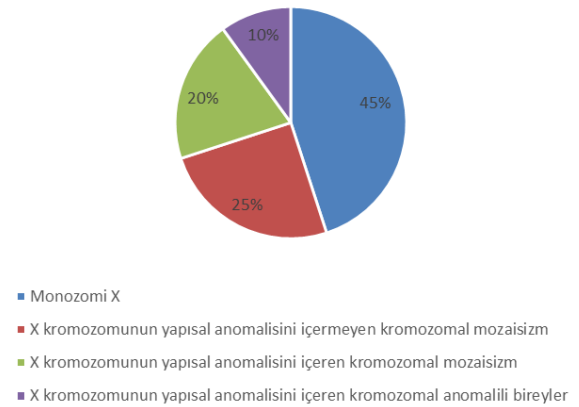
mikroskop altında incelenerek karyotip analizi yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen her vakanın başvuru şikayeti, boy, kilo, BMI (vücut/kitle indexi) değerleri not edilmiştir.

İstatistiksel analiz: Tüm istatistiksel analiz ve hesaplamalar için MS-Excel 2010 ve SPSS for Win. Ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) paket programları kullanıldı. Araştırmanın tüm verileri için öncelikle tanımlayıcı istatistikler uygulandı. Ölçümle belirlenen değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama ve standart sapma şeklinde verildi. Kullanılan verilerin öncelikle normal dağılıma uygunluk testleri (Shapiro-Wilk testi) yapıldı, yapılan testler sonucu gruplar arası kıyaslamalar verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle Man Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama±standart sapma şeklinde verildi. P değeri 0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 13,40±6,899 idi. Hastaların ortalama boy uzunluğu ve BMI değeri sırasıyla 129,631±21,478 ve 23,019±4,441 idi. Hastaların geliş nedenine bakıldığında 12 hasta kısa boy (%60), 3 hasta infertilite (%15), 1 hasta Puberte Tarda (%5), 1 hasta hipotiroidi (%5), 1 hasta Puberte Precoc (%5) ve 2 hasta obezite (%10) nedeniyle polikliniğe başvurmuştu. Yapılan sitogenetik analizi sonuçlarına göre 9 hastada 45,X (%45), 1 hastada 46,X,der(X), t(X,X) (p.11.2;q22)/45,X (%5), 1 hastada 45,X/46,X,del(X)(p.11.2) (%5), 1 hastada 45,X/47,XXX (%5), 4 hastada 45,X/46,XX (%20), 2 hastada 46,X,i(X)(q10)/45,X (%10), 1 hastada 46,X,i(X)(q10) (%5) ve 1 hastada 46,X,del(X)(p21) (%5) kromozomal kompozisyon tespit edildi. Hastalara ait bu veriler Tablo1'de sunulmuştur.

Turner Sendromlu Hastaların Karyotip Dağılımı(%)



Şekil 1. Hastaların karyotipik analiz sonuçlarına göre dağılımı (%)

Tablo 1. Hastaların geliş nedeni ve kromozom analiz sonuçları

Hasta No	Yaş	Karyotip	Geliş Nedeni
1	13	45,X	kısa boy
2	15	45,X	kısa boy
3	27	45,X	infertilite
4	15	45,X	puberte tarda
5	15	45,X	kısa boy
6	11	45,X	kısa boy
7	7	45,X	kısa boy
8	12	45,X	kısa boy
9	3,5	45,X	kısa boy
10	12	46,X,der(X),t(X,X)(p.11.2;q22)[29]/45,X[21]	hipotiroidi
11	26	45,X[77]/46,X,del(X)(p.11.2)[23]	Kısa boy
12	14	45,X[32]/47,XXX[17]	kısa boy
13	13,5	45,X[7]/46,XX[42]	infertilite
14	10	45,X[33]/46,XX[17]	obezite
15	9	46,X,i(X)(q10)[37]/45,X[13]	kısa boy
16	6	45,X[38]/46,X,i(X)(q10)[12]	kısa boy
17	10	45,X[3]/46,XX[47]	puberte precox
18	10	46,X,i(X)(q10)	kısa boy
19	9	46,X,del(X)(p21)	obezite
20	30	45,X[15]/46,XX[485]	infertilite

TARTIŞMA

Turner sendromu için 2017 yılında Gravholt ve arkadaşları tarafından yayınlanan yeni kılavuzda kromozom analizi endikasyonları genişletilmiş fenotip listesiyle birlikte ortaya konmuştur (7). Bu kılavuza göre fetal hidrops, kistik higroma, açıklanamayan kısa boy, gecikmiş puberte, obstrüktif sol taraflı kalp anormalliği (biküspit aort kapağı, koarktasyon, aort stenozu, hipoplastik sol kalp sendromu, mitral kapak anormallikleri gibi), karakteristik yüz bulguları (kısa-yele boyun, dar-yüksek damak, mikrognati, düşük kulak-aşağıya dönük palpebral fissürler), infertilite-tekrarlayan düşük hikayesi gibi klinik bulgulardan bir tanesi bile varsa karyotip analizi yapılması gerektiği belirtilmektedir. Bunun dışında sıklıkla TS ile ilişkili olan aşağıdaki bulgulardan iki veya daha fazlası varsa karyotipleme yapılması gerektiği belirtilmiştir. Bu bulgular renal anomali varlığı (hipoplazi, aplazi veya at nalı böbrek), diğer kardiyak anomaliler (parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş, atriyal veya ventriküler septal defektler), Madelung deformitesi, displastik tırnaklar, çok sayıda nevus, nöropsikiyatrik problemler ve kısa boya eşlik eden işitme kaybıdır.

Turner sendromlu hastaların %50'sinde tüm hücrelerde 45,X karyotipi olduğu görülmektedir. Yaklaşık %20-30 kadarı mozaik olup en sık gözükten mozaizm formu 45,X/46,XX kromozom kuruluşudur. Geriye kalan vakalarda çoğunlukla X kromozomunun yapısal anomalileri saptanmaktadır. Literatürde benzer oranlar saptayan çalışmalar mevcuttur (8-11).

2015 yılında Yeşilkaya ve arkadaşları tarafından yayınlanan ve Türkiye'den 35 merkezin katkı sundukları bir çalışmada hastalarda en sık saptanan karyotip 45,X (%50,7) ve bunu sırasıyla

45,X/46,XX (10,8%), 46,X,i(Xq) (10,1%), 45,X/46,X,i(Xq) (9,5%) mozaizminin takip ettiği saptanmıştır(10). Yeşilkaya ve arkadaşları yaptıkları bu çalışmada ortalama tanı yaşını 10,2±4,4 ve en sık başvuru şikayetleri ise kısa boy ve gecikmiş puberte olarak saptamışlardır. 1 yaş altında tanı alan TS hastalarında "45,X" karyotipinin diğer kromozom kuruluşlarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda benzer bir şekilde "45,X" karyotipinin diğer kromozom kuruluşlarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiş olup grubumuzdaki hastaların karyotipleri ve yüzdeleri Tablo1 ve Şekil 1'de paylaşılmıştır. Hasta grubumuzda en sık başvuruyu %60 ile boy kısalığı oluşturmaktaydı ve 1 yaş altında tanısı konan TS'lu olgumuz yoktu. "45,X" karyotipine sahip olan hastalarımızın tanı aldıkları yaş ortalaması (13,167±6,510) ile mozaik ve/veya yapısal anomali içeren diğer TS'lu vakalarımızın tanı yaş ortalamaları (13,591±7,513) arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Z=-0,610;p=0,542).

Boy kısalığı, çocukluk döneminde pediatrik endokrinoloji kliniklerine müracaatın en sık nedenlerindedir ve hemen hemen tüm hastalarda sebep SHOX (kısa boy homeo-box) geni haployetersizliğidir. SHOX geni Xp22.33 yerleşimli 35,067 baz çifti uzunluğunda 7 ekzondan oluşan bir gendir(12) ve fetal yaşam esnasında gelişen iskelet dokusunda, özellikle proliferen olan kondrositlerde eksprese olmaktadır. SHOX geni aktif kopya sayısı ve boy arasında doz bağımlı ilişki olduğu ortaya konmuştur (13). Boy kısalığı etyolojisi ile takip edilmekte olan hastalarda erken teşhis ve erken tedaviye başlayabilmek için karyotip analizi yapılması önem arz etmektedir(14).

TS'lu hastalarda büyüme hormonu (GH) sekresyonu korunur ve provokatif test genellikle gerekli değildir. Yapılan randomize kontrollü ve gözlemsel çalışmalarda GH tedavisiyle TS'lu hastaların final boylarında 5-8 cm artış olduğu gösterilmiştir; ancak tedavinin etkinliğinin ebeveyn boyları, tedaviye başlangıç yaşı, tedavi süresi ve dozu, tedaviye başlanmadan önceki boy gibi birçok değişkenden etkilenmekte olduğu gösterilmiştir (15,16,17). Yapılan çalışmalarda Turner sendromlu vakalarda boy kısalığının erken dönemde 5-6 yaş gibi tedavi edilmeye başlanması önerilmektedir(7,18).

Torun ve arkakaşları 2017 yılında yayınladıkları çalışmalarında kliniklerine başvuran 80 boy kısalığı olan hastanın 7 tanesinde (%8,75) TS saptamışlar ve boy kısalığına eşlik eden TS'na ait diğer fenotipik bulguların turner sendromu pozitif olan olguların çoğunda olmadığını ya da kısmi şekilde ifade bulunduğunu belirtmişlerdir(14). Bu sonuçları ile uyumlu olarak literatürde fizik muayene bulguları Turner sendromu'nu düşündürtmesi bile açıklanamayan boy kısalığı olan dişi bireylerde karyotip analizinin yapılması gerektiğini belirten çalışmalar mevcuttur (19,20).

Sarı ve arkadaşları 2016 yılında yayınladıkları çok merkezli çalışmada TS'lu hastaların boyları ve karyotip analizi sonuçları arasında bir ilişki ortaya koyamamış ancak; 46,X,i(Xq) ve 45,X/ 46,X,i(Xq) kromozom kuruluşu olan hastaların diğer kromozom kuruluşuna sahip hastalara göre daha kilolu olduklarını belirtmişlerdir(11). Bizim çalışmamızda kilo açısından değerlendirdiğimizde 46,X,i(Xq) ve 45,X/ 46,X,i(Xq) karyotip kuruluşuna sahip olanlar (20,663±6,186) ile diğerleri (23,569±4,065) arasında anlamlı bir fark saptanmamışken (Z=-1,10; p=0,313), boylar açısından kıyaslandığında ise 46,X,i(Xq) ve 45,X/ 46,X,i(Xq) karyotip kuruluşuna sahip olanlar (110,667±15,20) ile diğerleri (134,007±20,675) arasında anlamlı bir fark

tespit edilmiştir (Z=-1,951; p=0,05). Bunun nedeninin ise çalışma gurubumuzda 46,X,i(Xq) ve 45,X/ 46,X,i(Xq) kromozom kuruluşuna sahip olan yalnız 3 hastanın olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz ancak; daha geniş serilerde yapılacak olan incelemelerle daha kesin verilere ulaşılabilecektir.

Tüm konseptusların %1-2'si 45,X karyotipli ve bunların da %99'u düşükle sonlanmaktadır ve Turner sendromlu hastalarda tekrarlayan gebelik kayıpları görülebilmektedir.(9,21-23).

TS hastalarında Y kromozomunun varlığı, disgenetik gonadlarda gonadal tümörler için bir risk faktörüdür. Standart karyotip analizinde veya ek testlerde Y kromozomu materyali tespit edilirse(insidansı %5-12) profilaktik gonadektomi düşük kanıt düzeyi olmasına rağmen(%10 artmış gonadoblastom riski) uzman konsensüsü olarak hala önerilmektedir (4,7,24,25).

TS'lu hastalar farklı karyotip kompozisyonları göstermekte bu da hastalarda farklı klinik manifestasyonlara neden olmaktadır. Otoimmün hastalıklar, konjenital kalp hastalıkları, osteoporoz, renal anomaliler, glikoz intoleransı, yüksek tansiyon, işitme kaybı, nöropsikiyatrik problemler TS'lu hastalarda sık görülen problemlerdir. Kardiyovasküler anormalliklerin erken tanınması ve yönetimi TS'lu hastalar için önem arz etmekte, hastaların düzenli olarak multidisipliner bir ekip yaklaşımı ile takip edilmeleri gerekmektedir. Biz bu çalışmamızda Turner sendromlu olgularımızın başvuru şikayetleri, antropometrik verileri ve karyotip kompozisyonlarını literatür verileri ile birlikte sunduk. Daha geniş serilerle daha değişik parametreleri içeren ilave çalışmaların yapılmasının hastalığın anlaşılması, risk faktörlerinin belirlenmesi ve daha etkili bir tedavi yaklaşımının uygulanması açısından önemli olacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 23: 566-574.
2. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 10-25.
3. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=881,02/04/2018
4. Shankar RK, Bacheljauw PF. Current best practice in the management of Turner syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2018; Vol. 9(1) 33-40.
5. Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S. A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner syndrome in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1016-1020.
6. Gil MM, Quezada MS, Revello R, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 249-266.
7. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: G1-G70.
8. Ackermann A, Bamba V. Current controversies in Turner syndrome: genetic testing, assisted reproduction, and cardiovascular risks. *J Clin Transl Endocrin* 2014; 1: 61-65
9. Çoğulu Ö. *Tıbbi Genetik Laboratuvar ve Klinik*, Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2017; 226-230.

10. Yeşilkaya E, Bereket A, Darendeliler F, et al. Turner Syndrome and Associated Problems in Turkish Children: A Multicenter Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7(1):27-36
11. Sari E, Bereket A, Yeşilkaya E, et al. Anthropometric Findings From Birth to Adulthood and Their Relation with Karyotype Distribution in Turkish Girls with Turner Syndrome. *Am J Med Genet Part* 2016; 170A(4):942–948.
12. Oliveira CS, Alves C. The role of the shox gene in the pathophysiology of turner syndrome. *Endocrinol Nutr* 2011; (58)433-442.
13. Ogata T, Matsuo N, Nishimura G. Shox haploinsufficiency and overdosage: Impact of gonadal function status. *J Med Genet* 2001; 38, 1-6.
14. Torun D, Kavuş H, Öztuna A, et al. Boy kısalığı nedeni ile takip edilen kız çocuklarında karyotip analizi sonuçlarımız. *Gülhane Tıp Derg* 2017;59: 21-23.
15. Ross JL, Quigley CA, Cao D, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1230–1242.
16. Ballerini MG, Braslavsky D, Scaglia PA, et al. Circulating IGF-I, IGFBP-3 and the IGF-I/IGFBP-3 Molar Ratio Concentration and Height Outcome in Prepubertal Short Children on rhGH Treatment over Two Years of Therapy. *Horm Res Paediatr* 2017;88(5):354-363.
17. Danda VS, Sreedevi P, Arun G, et al. Growth Hormone Treatment in Turner's Syndrome: A Real World Experience. *Indian J Endocrinol Metab* 2017;21(3):378-381.
18. Iughetti L, Tornese G, Street ME, et al. Long-term safety and efficacy of Omnitrope, a somatropin biosimilar, in children requiring growth hormone treatment: Italian interim analysis of the PATRO Children study. *Ital J Pediatr* 2016;42(1):93.
19. Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3080-3092.
20. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008;18:89-110.
21. Yuce H, Eroz R, Dogan M, et al. Uluslararası Katılımlı XI. Türk-Alman Jinekoloji Kongresi Konferansı Dahilinde bildiri kitapçığındaki “Chromosomal Analysis Results of 268 Female Patients with habitual abortus etiology who Admitted to Duzce University Research and Application Hospital between 2011 and 2015 in Western Blacksea Region”, Antalya: 2016; P-066.
22. Doğan M, Eröz R, Yüce H, Gümüş AA et al. Uluslararası Katılımlı XII. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi Dahilinde “bildiri olarak sunulan” kongre kitapçığındaki “A Mosaic Turner Syndrome with Unbalanced Translocation”, İzmir: 2016; P-049.
23. Gümüş AA, Doğan M, Eröz R, et al. Uluslararası Katılımlı XII. Ulusal Tıbbi Genetik Kongresi Dahilinde “bildiri olarak sunulan” kongre kitapçığındaki “Habitüel abortuslu bir olguda mozaik Turner Sendromu”, İzmir: 2016; P-065.
24. Rojek A, Obara M, Kolesinska Z, et al. Molecular Detection and Incidence of Y Chromosomal Material in Patients with Turner Syndrome. *Sex Dev* 2017; 11(5-6):254-261.
25. Dogan M, Eroz R, Bolu S, et al. A Boy With Short Stature, Unusual Findings And Low Percentage Of 45,X(4%) / 46,XY(96%) Mosaicism: A Clinical Report And Review Of The Literature. *Genetic Counselling* 2016; Vol. 27, No 2, pp 269-272.