

Turner Sendromlu Olgularda Osteoporoz Sıklığı ve Östrojen Takviye Tedavisi için Optimal Başlama Yaşının Tespiti

Frequency of Osteoporosis in Children with Turner Syndrome and Determining the Optimal Age of the Onset of Estrogen Replacement Therapy

Tuba KOÇKAR*, Sezen UGAN ATİK**, Semra GÜRSOY***, İlker Tolga ÖZGEN****, Yüksel BARUT*****, Servet Erdal ADAL*****

*Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

**İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, İstanbul

***Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir

****Bezmi Alem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul

*****Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Radyoloji Bilim Dalı, İstanbul

*****Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul

ÖZ

Amaç: Turner Sendromunda boy kısalığı ve gonadal yetmezliğe bağlı hipogonadizm en sık karşılaşılan durumlardır. Ovarian yetmezlik nedeni ile östrojen takviye tedavisi alması gereken bu olgularda, östrojen için uygun dozun belirlenmesi ve östrojen takviyesinin zamanlaması önem taşımaktadır. Bu çalışmada amacımız, Turner sendromlu olgularda, kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmek ve osteoporoz sıklığını saptamaktır. Çalışmada en iyi final boya ulaşmak ve bu hedefe ulaşırken kemik sağlığını bozmamak için "Hangi yaşta östrojen tedavisi başlanmalıdır?" sorusuna yanıt aranmıştır.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin ve Metabolizma Polikliniği'nden izlenmiş, yaşları 8,8 ile 28 yıl arasında değişen, Turner sendromu tanısı kromozom analizi ile kesinleştirilmiş, kemik metabolizması üzerine olumsuz etkisi olabilecek herhangi bir hastalığı bulunmayan 45 olgu çalışma grubuna dâhil edilmiştir.

Bulgular: Düzeltilmiş vertebra z skoru östrojen başlama yaşı ile ters korelasyon gösteriyordu ($p=0,042$; $r=-0,550$). Final boya ulaşan 10 olgudan 4'ünde osteoporoz görüldü. Osteoporoz görülme oranının ortalama vertebra z skoru $-2,4$ idi. Osteoporoz sınırında olmayan 6 olgunun vertebra z skoru ise $< -1,3$ idi. Osteoporoz görülme oranının ortalama östrojen başlangıç yaşı $14,95 \pm 2,18$ yıl, osteoporoz görülmeyen olgularınki $14,48 \pm 1,67$ yıl olarak saptandı ($p=0,762$). Final boya ulaşan ve 148 cm altında kalan olguların ortalama yaşları $15,61 \pm 1,10$ yaşında, 148 cm altında kalan olguların $13,26 \pm 1,79$ yaşında östrojen tedavisine başladıkları görüldü ($p=0,05$).

Sonuç: Östrojen takviye tedavisine başlama yaşında gecikmenin beklendiği kadar kötü kemik mineral yoğunluğu değerlerine neden olmadığı saptandı.

Anahtar kelimeler: Turner sendromu, östrojen takviyesi, osteoporoz, DEXA

ABSTRACT

Objective: Short stature and hypogonadism are the most common features of Turner syndrome related to hypogonadism. It is important to determine the optimal dose and the appropriate timing of estrogen replacement therapy in patients who must undergo estrogen replacement therapy because of ovarian insufficiency. The aim of this study was to evaluate bone mineral density and to determine the frequency of osteoporosis among patients with Turner syndrome. We also tried to find a response to the question, "At what age estrogen treatment should be started?" so as to reach optimal final height without impairing bone health.

Material and Methods: Forty five patients with final diagnosis of Turner Syndrome based on chromosomal analysis who were followed up in the Outpatient Clinics of Pediatric Endocrinology, and Metabolism of Istanbul Bakırköy Maternity, and Children's Health and Diseases Training and Research Hospital whose ages ranged between 8.8, and 28 years without any other disease which could have a negative effect on bone metabolism were included in this study.

Results: The corrected spine z-score was inversely correlated with the age of onset of estrogen therapy ($p: 0,042$, $r: -0,550$). Osteoporosis was detected in 4 of 10 patients who reached to their final height. Spine z score of 6 cases without osteoporosis was ≤ 1.3 . The mean z-score of patients with osteoporosis was -2.4 . Mean ages of onset of estrogen therapy age were 14.95 ± 2.18 , and 14.48 ± 1.67 years among the patients with osteoporosis and without osteoporosis, respectively ($p=0,762$). When the patients with final heights longer, and shorter than 148 cm were compared, mean ages of onset of estrogen therapy were 15.61 ± 1.10 , and 13.26 ± 1.79 cm, among patients > 148 , and < 148 cm-tall, respectively ($p=0,05$).

Conclusion: We determined that the delay in the estrogen replacement therapy does not lead to a dramatic decrease in bone mineral density as anticipated.

Keywords: Turner syndrome, estrogen replacement therapy, osteoporosis, DEXA

Alındığı tarih: 20.10.2016

Kabul tarihi: 17.02.2017

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Tuba Koçkar, Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Tem Otoyolu Göztepe Mevkii No: 1 Bağcılar / İstanbul

e-posta: kockartuba@yahoo.com

GİRİŞ

Kadınlarda en sık görülen kromozomal bozukluk olan Turner sendromu (TS), bir X kromozomunun kısmi veya tam yokluğu ile karakterizedir ⁽¹⁾. İki bin beş yüz ile 3000 canlı kız bebek doğumunda bir görülür ⁽²⁾. Bu sendromda bir çok organ ve sistem değişik derecelerde etkilenmesine rağmen, boy kısalığı ve gonadal yetmezliğe bağlı hipogonadizm en sık karşılaşılan durumlardır. Kısa boy, bu sendromun neredeyse evrensel özelliğidir. Bu sorun, doktorları, olguların erişkin boylarını artırmak için çeşitli büyüme uyarı tedavilerini denemeye teşvik etmiştir. Bu amaçla ilk olarak Henry Turner pitüiter ekstreleri kullanmış, ancak tedaviye yanıt aşamasında uğradığı hayal kırıklığı sonucunda pratik uygulamada bu tedaviden vazgeçmiştir ⁽³⁾. Zaman içinde olguların boylarının uzamasına yönelik çok çeşitli tedaviler denemeye devam edilmiştir. Bu tedavi yöntemleri içinde androjenler, düşük doz östrojen, daha yakın zamanda büyüme hormonu (BH) ve çeşitli kombinasyon tedavileri yer almıştır ⁽⁴⁻⁸⁾. Birçok çalışma, BH tedavisinin TS'li kişilerin erişkin boylarını arttırdığını göstermiştir ^(9,10).

Östrojenin büyüme üzerinde iki yönlü etkisi bulunmaktadır. Düşük dozlarda büyüme uyarırken, yüksek dozlarda büyüme baskılamaktadır ⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Yüksek doz östrojen, kısmen epifiz füzyonu üzerine direkt etkisiyle, kısmen de büyüme hormonu antagonisti gibi davranarak büyüme kısıtlar ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Turner sendromlu olgularda gonadal yetersizliğe bağlı olarak östrojen düzeyleri düşük saptanır ve bu olguların çoğu östrojen tedavisi olmaksızın puberteye girememektedir. Tedavi edilmediklerinde erişkin boyları 143 cm civarında kalacak olan bu olgular sıklıkla BH tedavisi kullanılmaktadır. Puberteye girememelerine rağmen, BH tedavisi uygulanan birçok TS'li olguda, erişkin boyu artırmak amacıyla, östrojen tedavisi başlama yaşı 14 yaştan daha geç zamana ertelenmektedir ^(20,21). Ancak bu yaklaşımın yararlı etkilerini tam olarak değerlendirmek olası değildir. Bu konu ile ilgili TS'li olgularda yapılmış uzun süreli çalışma nadirdir. Aynı zamanda ikincil seks karakterlerinin gelişimi ve psikolojik destek açısından östrojen takviyesi alması gereken bu olgularda, uygun doz saptanması ve tedavinin zamanlaması önem taşımaktadır ⁽²²⁾.

Östrojenin, aynı zamanda kemik mineralizasyonu ve

olgunlaşmasında da önemli yeri bulunmaktadır. Uzun süreli östrojen eksikliği osteoporoz için risk faktörüdür ⁽²³⁾. Literatürde östrojenin osteoporozu karşı koruyuculuğunu ortaya koyan çok sayıda çalışma bulunmaktadır ⁽²⁴⁾. Turner sendromlu olgularda osteoporoz sıklığı artmıştır. Bunun nedeni, östrojen eksikliği ile birlikte, sendrom için doğal sayılan kemik yapı defektleri de olabilir ^(25,26).

Bu çalışmada, TS'li olgularda, östrojen takviye tedavisi başlangıç yaşının, kemik sağlığı, büyüme ve final boy üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda, en iyi final boya ulaşmak ve bu hedefe ulaşırken kemik sağlığını bozmamak için "Hangi yaşta östrojen tedavisi başlanmalıdır?" sorusuna yanıt aranmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Mart 2000 ile Mart 2011 tarihleri arasında Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin ve Metabolizma Polikliniği'nden TS tanısı ile izlenen olguların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hipotiroidisi olan, çölyak gibi kemik mineral yoğunluğuna olumsuz katkıda bulunacak hastalığa sahip olan ve dosyalarında eksiklik olan olgular çalışma dışında bırakıldı. Uygun özellikleri taşıyan 45 TS'li olgu çalışmaya alındı. Çalışmaya başlandığı sırada hastaların ailelerinden, dosya verilerinin bilimsel bir araştırmada kullanılmasına izin verdiklerine dair yazılı onam belgesi alındı.

Olgularımızın yaşları, östrojen hormonu ve/veya büyüme hormonu tedavisi alıp almadıkları, alıyorlar ise başlama yaşları kaydedildi. Olgularımızın, anne ve babalarının kilo ölçümleri, "Beurer" marka hassas tartı cihazında yapılarak kilogram cinsinden, boyları ise "Harpender Stadiometresi" ile ölçülüp santimetre cinsinden kaydedildi. Tüm olguların vücut-kitle indeksleri (VKİ); ağırlık (kg) / boy² (metre) formülü ile hedef boyları; [(anne boyu + baba boyu) - 13 / 2] formülü ile hesaplandı. Tüm olgularımızın karyotip analizleri yapıldı. Laboratuvar tetkiklerinden serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat düzeyleri "Hitachi P-800" aleti kullanılarak ve serum FSH, LH, E2 düzeyleri "Adviacentaur XP 76" marka cihaz kullanılarak çalışıldı. Vitamin D3 düzeyi RIA yöntemi ile, parathormon düzeyleri ise "COBAS" marka cihaz

kullanılarak çalışıldı. Bütün olguların radyolojik çekimleri "SEDECAL" marka röntgen cihazı kullanılarak yapıldı. Olguların sol el-bilek grafisi ile kemik yaşı tayini, hastanemiz Çocuk Endokrin ve Metabolizma bölümünde, aynı uzman doktor tarafından "Greulich-Pyle Atlası" kullanılarak, kronolojik yaş gruplarına göre olması gereken standart el-bilek kemik haritaları çerçevesinde değerlendirildi. Epifizyel füzyonu tamamlanmış olan olgular final boya ulaşmış olarak kabul edildi. Bütün olguların kemik mineral yoğunluğu "HOLOGIC" marka cihaz kullanılarak, DEXA yöntemi ile ölçüldü. Vertebra z skoru $\leq -2,0$ olan olgular osteoporoz kabul edildi. Final boyu ≥ 148 cm olan olguların final boyları iyi olarak kabul edildi. Osteoporozu olan olgularda verilen tedaviler ve bu tedavilere başlama yaşı ve süreleri saptandı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi "SPSS for Windows, Version 16,0 SPSS Inc, U.S.A" paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. İkili karşılaştırımda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Veriler arasındaki ilişkiler Spearmann korelasyon analizi ile değerlendirildi. Anlamlılık değeri olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 45 olgunun ortalama yaşı $15,6 \pm 4,4$ yıl (8,8 ile 28 yaş) olarak saptandı. Olgularımızın ortalama tanı yaşı $10,2 \pm 3,6$ yıl (1,5 ile 16,8 yaş) idi. Kilo ortalamaları $43,7 \pm 11,9$ kg (25-82,3 kg) saptandı. Boy ortalamaları $138,7 \pm 8,3$ cm (120-152,4 cm) idi. Vücut kitle indeksleri $22,5 \pm 4,6$ m²/kg (16,6-35,6 m²/kg) saptandı. Olguların yaş, kilo ve boy gibi demografik özelliklerini içeren bilgiler Tablo 1'de özetlendi.

Anne boyu ortalamaları 157 cm (143-168 cm) iken, baba boyu ortalamaları 169 cm (158-185 cm) olarak saptandı. Olguların anne ve baba boylarına göre hedeflenen boy ortalamaları 157 cm (146-170 cm) idi. Final

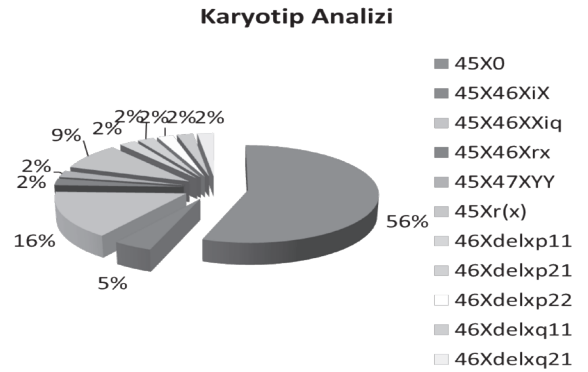
Tablo 1. Olguların demografik özellikleri.

Parametreler	Minimum	Maximum	Ortalama	SD (\pm)
Yaş (yıl)	8,8	28	15,6	4,4
Boy (cm)	120	152,4	138,7	8,3
Kilo (kg)	25	82,3	43,7	11,9
Vücut kitle indeksi (m ² /kg)	16,6	35,6	22,5	4,6

SD, standart sapma

boya ulaşan olgu sayısı 12 (% 23) iken, 33 olgu (% 73) henüz final boya ulaşmamıştı. Final boy ortalamaları ise 145 cm (135-152 cm) olarak saptandı.

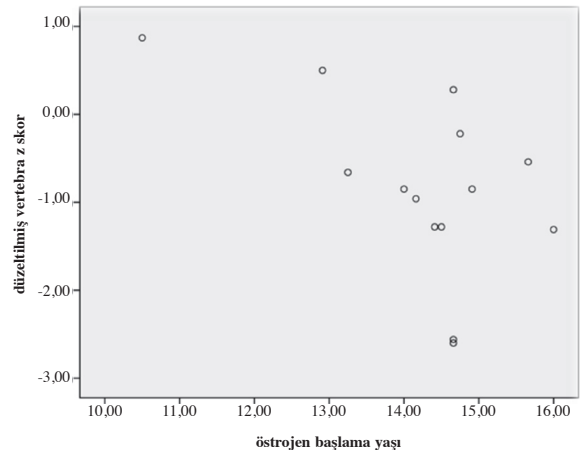
Olgularımızda en fazla 25 olgu ile 45,X0 (%56) karyotipi saptandı. İkinci sıklıkta 7 olgu ile (%16) 45,X/46,XXiq mozaizminin, üçüncü sıklıkta ise 4 olgu ile (%9) 45Xr(x) karyotipi bulundu. Diğerlerinin sıklıkları ise % 19 idi (Şekil 1).



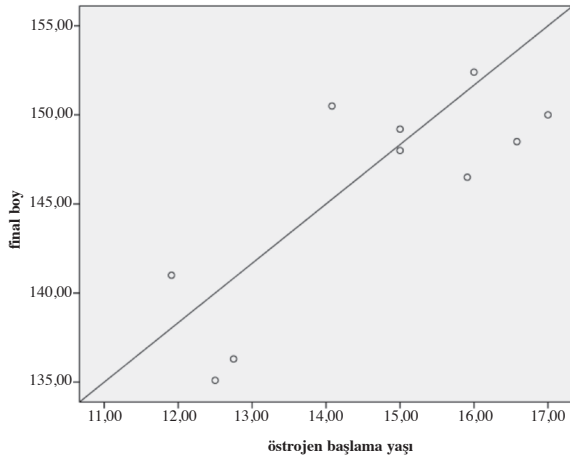
Şekil 1. Olgularımızın karyotip analiz sonuçlarının dağılımı.

Çalışmaya alınan olguların kemik mineral yoğunluğuna etki eden faktörlerden kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, 25-OH vitamin D3, PTH, FSH, LH, E2, TSH ve serbest T4 düzeyleri kontrol edildi. Olguların tümünde bu parametrelerin düzeyleri normal aralıkta saptandı.

Olguların 26'sı östrojen takviye tedavisi almakta idi. Ortalama östrojen tedavisi başlama yaşı $14,5 \pm 1,4$ yaş (10,5 ile 17,2 yaş) olarak saptandı (Şekil 2). Olguların 38'i BH tedavisi almaktaydı. Ortalama BH tedavisi



Şekil 2. Östrojen başlama yaşı ile düzeltilmiş vertebra z skoru arasındaki korelasyon.



Şekil 3. Östrojen başlama yaşı ile final boy arasındaki korelasyon.

başlama yaşı $11,4 \pm 2,6$ yaş (4,91 ile 17,0) olarak saptandı.

Östrojen başlangıç yaşı ile final boy arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptandı ($p=0,047$). İstatistiksel olarak final boya ulaşan olgular ayrıca değerlendirildi. Final boya etki edebilecek faktörler (östrojen başlangıç yaşı, BH başlangıç yaşı, hedef boy) çoklu regresyon analizi ile değerlendirildiğinde en önemli etkenin östrojen başlangıç yaşının olduğu görüldü ($p<0,05$). Final boyu 148 cm üzerine çıkan ve altında kalan olgular karşılaştırıldığında, 148 cm'nin üzerine çıkan olguların ortalama $15,61 \pm 1,10$ yaşında, 148 cm altında kalan olguların $13,26 \pm 1,79$ yaşında östrojen tedavisine başladıkları görüldü ($p=0,05$).

Final boya ulaşan 12 olgudan 2'sinin kemik mineral yoğunluğu değerlerine ulaşamadığı için değerlendirme dışı bırakıldı. Final boya ulaşan 10 olgudan 4'ünde osteoporoz saptandı. Bu olguların ortalama vertebra z skoru -2,4 idi. Osteoporoz sınırında olmayan 6 olgunun vertebra z skoru ise $< -1,3$ bulundu. Osteoporoz görülen olguların ortalama östrojen başlangıç yaşı $14,95 \pm 2,18$ yıl, osteoporoz görülmeyen olguların ortalama östrojen başlangıç yaşı $14,48 \pm 1,67$ yıl olarak saptandı ($p=0,762$). Tüm olgular incelendiğinde, düzeltilmiş vertebra z skoru östrojen başlama yaşı ile ters korelasyon gösteriyordu ($p=0,042$) (Şekil 2). Ancak final boya ulaşmış olgularda östrojen başlama yaşı ile vertebra z skoru arasında korelasyon saptanmadı ($p=0,642$).

TARTIŞMA

Kadınlar, geç ergenlik döneminde erişebilecekleri maksimum kemik kütlelerine ulaşırlar. Kemik kütlelerinin kazanılmasında seks steroidleri, özellikle de östrojen çok önemli rol oynar⁽²⁷⁾. Yaptığımız çalışmada, final boya ulaşmış olgularımızdan osteoporoz görülenlerde ortalama östrojen başlangıç yaşının, osteoporoz görülmeyen olgulara kıyasla, daha geç olduğunu tespit ettik ($p=0,762$). Kişinin genetik zirve kemik potansiyeline ulaşabilmesi için puberte dönemini geçirmesi gerekmektedir⁽²⁸⁾. On olguda puberte etkilerini değerlendiren ileri dönük bir çalışmada, östrojen takviyesi almakta olan grupta ortalama 1,34 yaş daha fazla lomber vertebra kütleleri ve total vücut kemik kütlelerinde artış saptanmıştır⁽²⁹⁾. Neely ve ark.'nın⁽²⁹⁾ yapmış olduğu bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde çalışma grubumuzda da östrojen takviyesine erken başlanmış olgularımızda osteoporoz gelişmemiştir. Buna karşılık östrojen takviyesine geç başlanmış olgularımızın final boylarının daha iyi olduğunu saptadık. Chernašek ve ark.'nın⁽²¹⁾ yaptıkları, büyüme hormonu tedavisi almakta olan TS'lu olgularda erken ve geç östrojen takviye tedavisinin boy kazanımı üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmada, geç başlanan grubun 2,8 cm daha uzun oldukları saptanmıştır. Bu verileri destekler nitelikte, final boyu 148 cm üzerine çıkan ve 148 cm altında kalan olgularımız karşılaştırıldığında, 148 cm'nin üzerine çıkan olguların ortalama $15,61 \pm 1,10$ yaşında, 148 cm altında kalan olguların $13,26 \pm 1,79$ yaşında östrojen tedavisine başladıkları görülmüştür.

Final boya ulaşan olgularımızı değerlendirdiğimizde, final boya etki eden en önemli faktörün östrojen başlangıç yaşının olduğunu saptadık. Bu sonuçta düşük doz östrojenin lineer uzamayı artırma etkisinin payı büyük olmakla birlikte⁽⁷⁾, sonucumuzu destekler nitelikte veriler, Grumbach ve ark.'nın⁽³⁰⁾ 2000 yılında yapmış oldukları bir çalışmada elde edilmiştir.

Turner sendromlu çocuklarda feminizasyon bulgularının gelişmesi en az boy uzaması kadar önemlidir. Rosenfield ve ark.⁽²⁰⁾ düşük doz parenteral östrojen tedavisinin, BH tedavisinin boy potansiyelini artırması üzerine olan etkisini engellemeksizin nispeten yaşa uygun feminizasyon sağladığı yönünde görüş bildirmişlerdir. Ayrıca birçok Amerikan pediyatrik endokrinoloğunun aksine günümüzde TS'lu olgular

için 14 yaşında feminizasyon bulgularının varlığının, boy uzunluğu kadar önemli olduğunu düşündüklerini belirtmişlerdir.

Hall ve ark. (31) yaptıkları bir çalışmada; olguların 1/3'üne yenidoğan döneminde, 1/3'üne çocukluk döneminde tanı konulduğunu, geri kalan 1/3'üne ise ancak 10'lu yaşlarda puberte gecikmesi nedeniyle tanı konulduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda olgularımızın tanı yaş aralığı 1,5 ile 16,8 yaş arasında olmakla birlikte, ortalama tanı yaşını 10,2±3,6 yıl olarak saptadık. Türkiye'de bu olgulara geç tanı konmasının nedenlerini irdelediğimizde; bu olguların sağlık kuruluşlarına ön planda boy kısalığı, ikinci sırada puberte bulgularının gelişmemesi nedenleri ile başvurduklarından geç tanı aldıkları düşünülmektedir. Turner sendromu tanısı alan olgularımızın başvuru nedenleri arasında ilk sırada boy kısalığı, ikinci sırada amenore yakınması yer almaktadır. Bu nedenle mevcut olgularımızda tedaviye geç başlanması nedeniyle geç başvuru olduğunu saptadık. Bunun sonucu olarak çalışmaya alınan 45 olgudan 38'inin BH tedavisi aldığını, tedaviye başlama yaşı ortalaması 11,4±2,6 yıl olup, başlama yaş aralığının ise 4,91 ile 17,0 yaş arasında olduğunu saptadık.

Türkiye'de boy kısalığı nedeni ile başvuran olgular kanuni gereklilikten dolayı, en az 6 ay süreyle tedavisiz izlemleri sonrasında büyüme hormonu tedavisi açısından değerlendirmeye alınabilmektedir. TS tanısı alan olgular da büyüme hormonu tedavisini ancak klonidin ve L-dopa testlerinin yapılmasının ardından alabilmektedir. Geç başvuru nedeni ile zaten geç tanı almakta olan bu olgular, mevcut yasalar nedeni ile tedaviye başlama açısından bir kez daha zaman kaybına uğramaktadırlar. Bu nedenle, ülkemizde TS üzerine yeni sağlık politikalarının geliştirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak, olgularımızda östrojen başlama yaşının kemik sağlığı üzerine olan olumsuz etkilerinin, östrojen takviye tedavisinin geç başlanmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Ancak olgularımızdan elde ettiğimiz verileri değerlendirdiğimizde, östrojen takviye tedavisine başlama yaşında gecikmenin (>12 yaş) beklendiği kadar kötü BMD değerlerine neden olmadığı saptanmıştır. Aynı zamanda, östrojen takviye tedavisine ne kadar geç başlanırsa olgularımızın final boyları o kadar iyi bulunmuştur. Bununla bera-

ber, tedaviye 15,5 yaştan sonra başlanması durumunda olgularımızın hepsinde osteoporoz gelişmiş olduğu saptanmıştır. Bu nedenle östrojen takviye tedavisi başlama yaşının 15,5 yaştan sonraya bırakılmaması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Nielsen J, Wohlert M. Sex chromosome abnormalities found among 34.910 newborn children: results from a 13-year-incidence study in arhus, denmark. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1990;26:209-23.
2. Cassidy SB, Allanson JE. Management of Genetic Syndromes. 2nd ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley&Sons, 2005.
3. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938;23:566-74. <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566>
4. Urban MD, Lee PA, Dorst JP, Plotnick LP, Migeon CJ. Oxandrolone therapy in patients with Turner syndrome. *J Pediatr* 1979;94:823-7. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(79\)80170-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(79)80170-5)
5. Moore DC, Tattoni DS, Ruvalcaba RHA, Limbeck GA, Kelley VC. Studies of anabolic steroids. *J Pediatr* 1977;90:462-6. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(77\)80717-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(77)80717-8)
6. Joss E, Zuppinger K. Oxandrolone in girls with Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:674-9. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1984.tb09994.x>
7. Ross JL, Long LM, Skerda M, Cassorla F, Kurtz D, et al. Effect of low doses of estradiol on 6-month growth rates and predicted height in patients with Turner syndrome. *J Pediatr* 1986;109:950-3. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(86\)80274-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(86)80274-8)
8. Ranke MB. Growth hormone therapy in Turner syndrome. Analysis of long-term results. *Horm Res* 1995; 44:35-41. <https://doi.org/10.1159/000184672>
9. Van den Broeck J, Massa GG, Attanasia A, Matranga A, Chaussain JL, et al. Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. *J Pediatr* 1995;127:729-35. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(95\)70161-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70161-3)
10. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel JA, Burstein S, et al. Growth hormone therapy of Turner syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 1998;132:319-24. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70452-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70452-4)
11. Cutler Jr GB. The role of estrogen in bone growth and maturation during childhood and adolescence. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;61:141-4. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(97\)80005-2](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(97)80005-2)
12. Martinez A, Heinrich JJ, Domene H, Escobar ME, Jasper H, et al. Growth in Turner's syndrome: long term treatment with low dose ethinyl estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:253-7. <https://doi.org/10.1210/jcem-65-2-253>
13. Ross JL, Cassorla FG, Skerda MC, Valk IM, Loriaux DL, et al. A preliminary study of the effect of estrogen dose on growth in Turner's syndrome. *N Engl*

- J Med* 1983;309:1104-6.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198311033091806>
14. Frank GR. Growth and estrogen. *Growth Genet Horm* 2000;16:1-5.
 15. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994;331:1056-61.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199410203311604>
 16. Weise M, De-Levi S, Barnes KM, Gafni RI, Abad V, et al. Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:6871-6.
<https://doi.org/10.1073/pnas.121180498>
 17. Clemmons D, Underwood L, Ridgway E, Kliman B, Kjellberg R, et al. Estradiol treatment of acromegaly: reduction of immunoreactive somatomedin-C and improvement of metabolic status. *Am J Med* 1980;69:571-5.
[https://doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90470-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90470-2)
 18. Leung KC, Johannsson G, Leong GM, Ho KK. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev* 2004;25:693-721.
<https://doi.org/10.1210/er.2003-0035>
 19. Crawford J. Treatment of girls with estrogen. *Pediatrics* 1978;62:1189-95.
 20. Rosenfield RL, Devine N, Hunold JJ, Mauras N, Moshang T Jr, et al. Salutary effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormonetherapy in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6424-30.
<https://doi.org/10.1210/jc.2005-1081>
 21. Chernausek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frane J. Genentech Collaborative Study Group 2000 Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;84:2439-45.
 22. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2033-41.
<https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8477>
 23. Rodin A, Murby B, Smith MA, Caleffi M. Premenopausal bone loss in the lumbar spine and neck of femur: A study of 225 Caucasian women. *Bone* 1990;11:1-5.
[https://doi.org/10.1016/8756-3282\(90\)90064-6](https://doi.org/10.1016/8756-3282(90)90064-6)
 24. Shore RM, Chesney RW, Mazess RB, Rose PG, Bargman GJ. Skeletal demineralization in Turner's syndrome. *Calcif Tissue Int* 1982;34:519-22.
<https://doi.org/10.1007/BF02411296>
 25. Ross JL, Long LM, Feuillan P, Cassorla F, Cutler Jr GB. Normal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:355-9.
<https://doi.org/10.1210/jcem-73-2-355>
 26. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *New England J Med* 2004;351:1227-38.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra030360>
 27. Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, Sato S, Takeuchi K, et al. Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. *Cell* 2007;130:811.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.07.025>
 28. Seeman E. The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:25.
[https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(02\)00078-6](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(02)00078-6)
 29. Neely EK, Marcus R, Rosenfeld RG, Bachrach LK. Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:861-6.
 30. Grumbach MM. Estrogen, bone, growth and sex: a sea change in conventional wisdom. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1439-55.
<https://doi.org/10.1515/jpem-2000-s619>
 31. Hall JG, Horton W, Kelly T, Scott CI. Turner syndrome. *West J Med* 1982;137:32-44.