

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Vida Beáta

**Turner-szindrómás betegek genetikai hátterének
elemzése: kariotípus-fenotípus asszociációk és
terhességi szövődmények vizsgálata**

DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2025.

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Turner-szindrómás betegek genetikai hátterének
elemzése: kariotípus-fenotípus asszociációk és
terhességi szövődmények vizsgálata**

Dr. Vida Beáta

Témavezető: Dr. Deli Tamás



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2025.

TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
2. BEVEZETÉS	5
3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	7
3.1. EPIGENETIKAI ÉS GENETIKAI VARIABILITÁS A TURNER-SZINDRÓMÁS PÁCIENSEK KÖRÉBEN	7
3.2. KARIOTÍPUS SZERINT VÁLTOZÓ MANIFESZTÁCIÓ: KARIOTÍPUS-FENOTÍPUS ASSZOCIÁCIÓK	8
3.3. UTÁNKÖVETÉS ÉS A FELNŐTTKORI ELLÁTÁSRA VALÓ ÁTTÉRÉS NEHÉZSÉGEI	9
3.4. TURNER-SZINDRÓMÁS BETEGEK FERTILITÁSI NEHÉZSÉGEI, A VÁRANDÓSGONDOZÁS KIHÍVÁSAI	10
4. CÉLKITŰZÉSEK	12
5. MÓDSZEREK	13
5.1. BETEGEK	13
5.2. KLINIKAI VIZSGÁLATOK ÉS SZŰRÉSI STRATÉGIA	13
5.3. KARIOTÍPIZÁLÁS ÉS CITOGENETIKAI VIZSGÁLAT	14
5.4. HISZTOLÓGIA	15
5.5. FLUORESZCENS IN SITU HIBRIDIZÁCIÓ (FISH)	15
5.6. STATISZTIKAI ELEMZÉS	16
6. EREDMÉNYEK	17
6.1. A TURNER- SZINDRÓMÁS PÁCIENSEK KLINIKAI JELLEMZŐI	17
6.2. KARIOTÍPUS-ELOSZLÁS	18
6.2.1. MOZAIK ÉS NEM MOZAIK KARIOTÍPUS ÖSSZEHOSONLÍTÁSA	19
6.2.2. KLASSZIKUS 45,X ÉS EGYÉB KARIOTÍPUSOK ÖSSZEHOSONLÍTÁSA	21
6.2.3. AZ XQ IZOKROMOSZÓMA SZEREPE	22
6.2.4. AZ X RINGKROMOSZÓMA SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA	24
6.3. ÉLETKOR A DIAGNÓZIS FELÁLLÍTÁSAKOR	26
6.4. TURNER-SZINDRÓMA -ASSZOCIÁLT VÁRANDÓSSÁGOK JELLEMZŐI	28
6.4.1. FERTILITÁS, FENOTÍPUS JELLEMZŐK	28
6.4.2. VÁRANDÓSSÁG SORÁN VÉGZETT MAGZATI CITOGENETIKAI VIZSGÁLAT	30
6.4.3. A TERHESSÉGEK ALATTI ÉS PERIPARTUM ESEMÉNYEK	30
6.4.4. LEPÉNYI ELÉGTELENSÉG SZEREPE	32
6.4.5. AZ UTÓDOK HOSSZÚTÁVÚ KIMENETELE	33
7. MEGBESZÉLÉS	34
7.1. TURNER- FENOTÍPUST EREDMÉNYEZŐ KROMOSZÓMA ELTÉRÉSEK	34
7.2. ÉLETKORSPECIFIKUS JELLEMZŐK	35
7.3. KORSPECIFIKUS TÁRSBETEGSÉGEK ELŐFORDULÁSA	36
7.4. KARIOTÍPUS-ELTÉRÉSEK OKOZTA FENOTÍPUS JELLEMZŐK	37
7.5. A PLACENTA INSUFFICIENTIA JELENTŐSÉGE	39
7.6. TURNER- SZINDRÓMA ÉS IUGR KAPCSOLATA	41
7.7. PETEFÉSZEK-MOZAICIZMUS	42
7.8. AZ UTÓDOK KARIOTÍPUSA	42
8. ÖSSZEFOGLALÁS	44
9. IRODALOMJEGYZÉK	46
10. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ ÉS EGYÉB IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK HITELESÍTETT LISTÁJA	53
11. TÁRGYSZAVAK	55
12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	55
13. FÜGGELÉK - ÉRTEKEZÉST MEGALAPOZÓ KÖZLEMÉNYEK	57

1. Rövidítések jegyzéke

anti-TPO	Tireoperoxidáz antitest	(Thyroid-peroxidase antibody)
anti-tTG	Szöveti transzglutamináz antitest	(Tissue transglutaminase antibody)
ART	Asszisztált reprodukciós technika	(Assisted reproduction technique)
BMI	Testtömegindex	(Body mass index)
BMP15 gén	Bone Morphogenetic Protein 15 gén	
BPP	Biofizikális profil	(Biophysical profile)
CGG	Citozin-guanin-guanin	
CI	Konfidencia intervallum	(Confidence interval)
CNR1 gén	Cannabinoid Receptor 1 gén	
CTG	Kardiotokogram	(Cardiotocogram)
DAPI	2,4 diamidino-2-fenilindol	
DNS	Dezoxiribonukleinsav	
EESZT	Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Tér	
FISH	Fluoreszcens in situ hibridizáció	
FMR1 gén	Fragile X Mental Retardation translational Regulator 1 gén	
FOXL2 gén	Forkhead Box L2 gén	
FSHR gén	Follicle Stimulating Hormone Receptor gén	
ft4	Szabad tiroxin	(Free thyroxine)
HbA1c	Hemoglobin A1c	
INHA gén	Inhibin Subunit Alpha gén	
IUGR	Intrauterin növekedési retardáció	(Intrauterin growth restriction)
IVF	I vitro fertilizáció	(In vitro fertilisation)
LHR gén	Luteinizing Hormone Receptor gén	
microRNS	Mikro-ribonukleinsav	
NICU	Újszülött intenzív osztály	(Neonatal intensive unit care)
NOBOX gén	Newborn Ovary Homeobox-Encoding gén	
NRH	Noduláris regeneratív hiperplázia	
NST	Non-stressz teszt	
OR	Esélyhányados	(Odds ratio)
PGT-A	Preimplantációs genetikai vizsgálat	(Preimplantation genetic testing for aneuploidy)
POI	Korai petefészek elégtelenség	(Premature ovarian insufficiency)
rGH	Rekombináns növekedési hormon	(Recombinant growth hormone)
SD	Standard deviáció	
SHOX	Short stature homeobox-containing gén	
TS	Turner-szindróma	
TSH	Pajzsmirigy stimuláló hormon	(Thyroid-stimulating hormone)

2. Bevezetés

A korai petefészek elégtelenség (premature ovarian insufficiency, POI) a korábbi felmérések alapján a nők 1-2 %-át, de a legfrissebb nemzetközi kutatások szerint még ennél is jóval többeket, a nők 3-4 %-át érintő, hipergonadotróp hipogonadizmus képében megnyilvánuló betegség (Luborsky, 2003, Golezar, 2019). A korai, 40 éves életkor előtti menopauzális tünetegyüttessel és a petefészek rezerv kapacitásának folyamatos csökkenésével, majd a petefészek működésének leállásával definiálható. Patofiziológiáját tekintve a genetikai okok kifejezett jelentőséggel bírnak: számos olyan kromoszóma rendellenesség és génmutáció ismert, mely POI-t idézhet elő (Federici, 2024).

E genetikai eltérések felismerése elengedhetetlen, hiszen a petefészekműködés befolyása mellett egyéb változatos tünetek, szervi eltérések, társbetegségek létrejöttét okozhatják, így a pontos genetikai háttér felderítése javíthatja a társuló kórállapotok felismerését és az érintett egyének számára célzott terápia biztosítása szempontjából is kulcsfontosságú lehet.

Korai petefészek elégtelenséget előidéző kromoszomális eltérés például az FMR1 gén premutációja, mely a CGG trinukleotid ismétlődés expanziója révén jön létre, és fragilis X szindróma kialakulásához vezet. Hordozói státusz esetén a POI közel 20 %-os kialakulási esélyével kell számolni, így primer vagy szekunder amenorrhoea miatti kivizsgálás esetén fontos kizárni lehetőségét (Mila, 2017).

Egyéb genetikai mutációk, például a BMP15, LHR, FSHR, INHA, FOXL2, és több más gént érintő mutációk valamint a POI fennállása közötti kapcsolat szintén vizsgálatok tárgyát képezi, bár arányuk egyéb genetikai eltérésekhez képest kisebb (Cordts, 2011, Federici, 2024).

A Turner-szindróma (TS) a leggyakoribb, genetikai eredetű korai petefészek elégtelenség háttérében álló kórkép, minden 2500 szülésből 1 újszülöttet érintve (van den Hoven, 2017, Sybert, 2004, Álvarez-Nava, 2018, Noordman, 2018). Az X kromoszómán lévő pszeudoautoszomális gének haploinsufficiencia révén inaktiválódnak, mely miatt az érintett gének expressziója lényegesen csökken, az általuk termelt fehérjék funkciója többségében kiesik. A következményesen kialakuló változatos megjelenésű szindróma részben diverz társbetegség-spektrumáról ismert, amik főként nőgyógyászati, kardiológiai, endokrinológiai betegségek formájában nyilvánulnak meg (van den Hoven, 2017). Számos kariotípus fenotípusosan TS fennállását idézheti elő: a klasszikus 45,X

kariotípuson túl mozaicizmus által kialakuló egyéb kariotípusok (például 45,X/46,XX), továbbá strukturális eltérések (például Xq izokromoszóma, X ringkromoszóma), deléciók (például 46,Xdel(X)), vagy Y kromoszómát tartalmazó mozaik eltérések jöhetnek létre (például 45,X/46,XY) (Sybert, 2004). Mivel a társbetegségek többsége tartós egészségkárosodást idézhet elő, így a korai diagnózis segíthet az időben történő intervenciós lépések elvégzésében, a betegségek kimenetelének és az életminőség javításában. Egy olyan individualizált multidiszciplináris szemlélet alkalmazása szükséges a Turner-szindrómás betegek gondozása során, mely képes megküzdni az annak komplexitása és változatos társbetegség-spektruma adta kihívásokkal, miközben képes mind a fizikális, mind a mentális egészségügyi szükségleteket összefogni (Farquhar, 2020).

3. Irodalmi áttekintés

3.1. Epigenetikai és genetikai variabilitás a Turner-szindrómás páciensek körében

Mint több ismert betegség esetében, a Turner-szindróma kialakulására is jellemző az a multiplex genetikai és epigenetikai variabilitás, mely a betegség sokszínű megjelenéséért felelős. A DNS hipometiláció, poszttranszlációs módosulások, vagy mikroRNS-ek által létrehozott epigenetikai változások kifejeződése bizonyítottan befolyásolja a kognitív funkciót, a kardiovaszkuláris rendszert, vagy metabolikus folyamatokat TS fennállása esetén (Álvarez-Nava, 2018). Genetikai szinten a betegség kialakulásáról szóló elméletek közül a haploinsufficiencia jelensége tűnik a legvalószínűbbnek, mely szerepet játszik a kromoszomális eltérések következményeképp fenotípusosan megnyilvánuló tünetekben. Az X és Y kromoszómák rövid karján megtalálható pszeudoautoszomális régió olyan autoszomális mintázatot mutató gének csoportját tartalmazza, amelyek szerepet játszanak a különböző nemi jegyek kialakulásában. A haploinsufficiencia mechanizmusa miatt – mely során egy gének elvészése egy betegség kialakulásához vezet - az X kromoszómán lévő pszeudoautoszomális régióban olyan gének inaktivációja jön létre, mint például a SHOX gén, mely az alacsonynövés kialakulásával hozható összefüggésbe, vagy a PSF2RA gén, mely a lepényi funkció biztosításáért felel és kiesése esetén placentalis alulműködés figyelhető meg (Yesilkaya, 2015, Cameron-Pimbett, 2017). Egy másik teória szerint bizonyos imprinting folyamatok epigenetikai hatása is szerepet játszhat a kromoszomális alterációk kialakulásában. A második nemi kromoszóma kiesése következményeképpen alapvetően megváltozik a génexpresszió epigenetikai regulációja, mely DNS-metilációs folyamatokban, egyes gének downregulációjában nyilvánul meg, nagyobb arányban autoszomális géneket érintve (van den Hoven, 2017, Álvarez-Nava, 2018).

A Turner-szindrómás betegek körében a klasszikus 45,X kariotípus hosszú ideig domináló jelenlétét az elmúlt években egyéb kariotípusok váltották fel, és kerültek kutatások fókuszába, hiszen több eredmény is alátámasztotta azt a feltételezést, miszerint a klasszikus és nem klasszikus kariotípusok közötti különbségek milyen gazdag tünet-, és társbetegség-spektrumban nyilvánulhatnak meg. Azonban a legnagyobb esetet számláló kariotípus továbbra is a klasszikus, 45,X, esetében az egyik nemi kromoszóma teljes vagy részleges hiánya látható. Mozaicizmus esetén ugyanazon egyedben két vagy több, eltérő kromoszomális összetételű sejtvonal is megtalálható, így TS esetekben a

mozaikosság révén további kariotípus-variációk jöhetnek létre, mely különféle fenotípus-asszociációkat eredményezhet. Mindez arra ösztökélte a klinikusokat, hogy a hagyományokkal szakítva teljesen megváltoztassák a szűrési és kezelési stratégiákat (Álvarez-Nava, 2018, ESHRE guideline, 2016, Gravholt, 2017).

A legmarkánsabb fenotípusbeli eltérések klasszikus kariotípus esetén láthatóak, míg mozaicizmus vagy strukturális anomáliák (izokromoszóma, deléción) általában enyhébb manifesztációt eredményeznek. Az Y kromoszóma jelenléte egyes kariotípusokban, függetlenül a mozaicizmus jelenlététől, olyan malignus betegségek, mint a gonadoblasztóma megnövekedett kockázatával társulhat, mely rizikócsökkentő elektív műtétet indokolhat (Sybert, 2004, Gomez-Lobo, 2016).

3.2. Kariotípus szerint változó manifesztáció: kariotípus-fenotípus asszociációk

A specifikus fenotípus jellemzők mellett, mint az alacsonynövé, a megkésett pubertás, epicanthus, lapos arcprofil, gótikus szájpád, alacsonyan ülő fülek, pterygium, pajzs alakú mellkas, távolülő emlőbimbók, mikrognathia vagy pigmentált anyajegyek (Witchel, 2018) mellett a kardiovaszkuláris, nőgyógyászati, endokrin, gasztroenterológiai, neuropszichiátriai és autoimmun betegségek átlagpopulációhoz képest megnövekedett prevalenciája látható a TS-betegeknél (Allybocus, 2018), ezért ezeket az eltéréseket céltan kell keresni, majd a lehető leghamarabb diagnosztizálni, kezelni, és utánkövetni, megcélözva a lehető legjobb életminőség elérését (van den Hoven, 2017, Gomez-Lobo, 2016, Hanew, 2018). A nemzetközi adatok alapján nemcsak a felsorolt fenotípusos jellegzetességek, de a társbetegségek jelenléte is eltérhet a genetikai háttér függvényében, mely függ az adott kariotípustól, illetve a mozaicizmus fennállásától (Hanew, 2018). A kardiovaszkuláris szövődmények talán a leggyakoribb malformációk, közülük is a magas vérnyomás, tachycardia, aorta-szűkület, mitrális prolapsus, tricuspidalis billentyű elégtelenség, pitvari septum defektus, coarctatio aortae, ductus arteriosus, aorta insufficiencia a legismertebb (Gomez-Lobo, 2016). Különösen veszélyes, akár fatális kimenetellel társuló kardiális eltérés az aorta disszekció, mely kialakulásában a TS már önmagában is rizikónövelő szereppel bír, egyéb fent részletezett kardiovaszkuláris eltérések kumulatív hatása vagy akár maga a terhesség okozta fiziológiás változások tovább növelhetik kialakulási esélyét (Gravholt, 2006). A dokumentált kariotípus-fenotípus asszociációk arra utalnak, hogy a fenotípust az X kromoszóma génei által

kódolt fehérjék expressziója és mennyisége jelentős mértékben befolyásolja, így a haploinsufficiencia fennállása, további epigenetikai folyamatok, vagy mozaicizmus jelenléte jelentős hatással van a végső fenotípusra (Sybert, 2004, Balakov, 2009). A legismertebb kariotípus a klasszikus 45,X, melyhez markáns eltérések kapcsolódnak, azonban nem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy egyéb kariotípusok széles spektruma esetén szintén bizonyos fenotípusos jegyek, és komorbiditások kialakulását látjuk (Hanew, 2018), sőt, akár egyes makroszkópos eltérések a vártnál nagyobb arányban is jelen lehetnek (van den Hoven, 2017, Gomez-Lobo, 2016, Sybert, 2004, Bacino, 2021). Az eddigi eredmények alapján, mozaicizmus vagy egyéb kromoszóma rendellenesség okozta TS esetén a fenotípus jellemzők és komorbiditások eltérő arányban lehetnek jelen, mely akár kariotípustól függően más-más szűrési stratégia alkalmazását teheti szükségessé (Balakov, 2009, Yesilkaya, 2015, Cameron-Pimbett, 2017, Tuke, 2019).

3.3. Utánkövetés és a felnőttkori ellátásra való áttérés nehézségei

A TS betegek hosszú távú gondozása során speciális odafigyelést igénylő lépés a gyermekkori ellátásról a felnőttkori ellátásra való áttérés megszervezése, hiszen a legtöbb obszervációs tanulmány szerint a betegek jelentős része eltűnik az ellátási rendszerből, legtöbbször éppen ebben az átmeneti időszakban (Cameron-Pimbett, 2017, Culen, 2017). Egyes társbetegségek súlyosbodásáért a hiányos vagy rendszertelenné váló utánkövetés, a diagnosztikai vagy szűrővizsgálatok elmaradása okolható. Fontos, hogy legalább a nagyobb prevalenciájú betegségek szerepe hangsúlyos legyen a gondozás során, hisz a páciensek követése alapvetően is nehézségét okoz a sokrétű társbetegség-spektrum miatt (Hanew, 2018). Talán a legkritikusabb a szív- és érrendszeri anomáliák kezelése, mivel a magas vérnyomás, tachycardia vagy veleszületett rendellenességek, mint a billentyű elégtelenségek vagy a coarctatio aortae emelkedett előfordulása jellemzi ezt a betegpopulációt. Ezek, főleg nem megfelelő gondozás esetén, súlyos szövődményekhez vezethetnek, mely kedvezőtlen, emelkedett mortalitási adatokat eredményezhet (Shah, 2018). A kardiovaszkuláris eltéréseken túl fontos kiemelni a Turner-szindróma, valamint az autoimmunitás jelenléte közötti szoros kapcsolatot, mely számos endokrinológiai és metabolikus rendellenesség formájában tud megnyilvánulni (Gomez-Lobo, 2016). Az esetek jelentős részében pajzsmirigy eredetű betegségek, mint hypothyreosis vagy Hashimoto-thyroiditis, továbbá cukorbetegség, túlsúly, cöliákia vagy metabolikus

szindróma lehet jelen (Lucaccioni, 2015), melyek komplex hatása kifejezetten negatív hatást gyakorolhat az egyén általános egészségi állapotára, akár csak a POI okozta ösztrogénhiány miatt létrejövő osteoporosis (Hanew, 2018). Emellett az időben megkezdett ösztrogénpótló terápia nemcsak a pubertáskori folyamatokra, a másodlagos nemi jellegek kialakulására gyakorol pozitív hatást, de maga az uterus fejlődésében is fontos szerepet játszik (Lucaccioni, 2015, Bondy, 2007). A mentális egészség szerepe, neuropszichiátriai eltérések szintén kiemelkedő jelentőségűek a Turner-szindrómás betegek körében, hisz az átlagpopulációhoz képest magasabb arányban lehet jelen a szorongás, depresszió, vagy a tanulási problémák aránya (Sybert, 2004). A multidiszciplináris megközelítés elengedhetetlen a betegség által jelentett sokféle kihívás kezeléséhez, biztosítva ezzel azt, hogy a betegek hatékony ellátásban részesüljenek (Farquhar, 2020).

Szülészeti-nőgyógyászati aspektusát tekintve, a POI miatt jelentős részben domináló primer vagy szekunder amenorrhoea és infertilitás jellemzi a TS pácienseket, azonban kariotípusbeli eltérések, mozaicizmus esetén ez a dominancia különbségeket mutathat. Bár spontán pubertás csak a páciensek 5-10%-ánál következik be, új megoldást az asszisztált reprodukciós technikák (ART) fejlődése, elsősorban a petesejt-donáció kínált (Bernard, 2016, Calanchini, 2020). A Turner-szindrómás betegek a fogamzás módjától függetlenül várandósgondozásuk során magas rizikójú csoportba sorolandók, hisz anyai oldalról akár meglévő társbetegségek további negatív irányú változásai, vagy épp újak diagnosztizálása fordulhat elő, míg magzati oldalról főként intrauterin növekedésbeli eltérések láthatóak (Álvarez-Nava, 2018).

3.4. Turner-szindrómás betegek fertilitási nehézségei, a várandósgondozás kihívásai

A diagnózis kései felállítása vagy a nem megfelelő gondozás miatt a TS páciensek életminőségében fokozatos negatív irányú változás következhet be, nem beszélve arról, hogy fertilis korban alapvetően is kedvezőtlen reprodukciós esélyekkel indulnak.

A korai petefészkek elégtelenség domináló volta ellenére, a nemzetközi eredmények alapján a TS betegek mintegy 5%-a esetében spontán teherbeesés látható (Bernard, 2016, Calanchini, 2020, Oktay, 2016). Ez mozaicizmus vagy kromoszóma rendellenességek

fennállása esetén gyakoribb, és a betegség változatos megnyilvánulási formáinak köszönhető (Sybert, 2004).

Mivel a legtöbb esetben klasszikus csíkgonádok láthatóak, ha spontán menarche és teherbeesés nem következik be, asszisztált reprodukciós technikák irányába javasolt fordulni (Czyzyk, 2016, Karnis, 2012, Ramage, 2020). E betegek számára új reményt jelentettek az asszisztált reprodukciós technikák, mint a petesejt-donáció és az in vitro megtermékenyítés (IVF) lehetősége. Siker esetén a terhesgondozás hasonló szemlélettel végzendő, mint a betegek alapvető utánkövetése, hiszen az ismert társbetegségek a várandósság során akár potenciálisan életveszélyes szövődményeket is provokálhatnak, különösen veleszületett vitiumok fennállása esetén (ESHRE guideline, 2016, Gravholt, 2017). Függetlenül a fogantatás módjától, már prekonceptcionálisan multidiszciplináris szemlélet szükséges a páciensek megfelelő kivizsgálásához, felkészítéséhez és gondozásához, melyet a várandósság során folyamatos kardiológiai, endokrinológiai, genetikai, gyermekgyógyászati és szülészeti ellátás követ (Karnis, 2012, Ramage, 2020, Bouet, 2016, Dondanille, 2019, Grewal, 2021). Tekintve, hogy a TS páciensek várandóssága magas rizikójú csoportba sorolandó, annak gondozása leginkább tercier intézményben, központosított szülészeti és újszülött ellátás mellett javallott, hiszen szintén irodalmi adatok alapján bizonyított a vetélés, preeclampsia, koraszülés, halvaszülés és a magzati növekedési retardáció gyakoribb volta (Bernard, 2016, Calanchini, 2020, Ramage, 2020, Bryman, 2011, Cauldwell, 2022, Marqui, 2018, ESHRE Guideline, 2016). Ugyancsak itt biztosított legkönnyebben az említett együttműködés a társszamákkal. Habár a teherbeesés esélye az átlagpopulációhoz képest alacsonyabb, már TS páciensek esetében is folyamatosan bővülő ismeretekkel rendelkezünk fertilitási tulajdonságaikat, eredményeiket tekintve, ám még így is létezik több olyan megválaszolatlan kérdés, mely a szindróma okozta eltérések megértésére keres választ. Ilyen az intrauterin növekedési retardáció oki tényezőinek megértése, vagy a TS betegek terhességeinek hosszú távú kimenetele az utódok kariotípusának függvényében.

4. Célkitűzések

1. Kutatásunk során célként tűztük ki, hogy részletes adatbázist hozzunk létre harmadik progresszivitási szintű egyetemi klinikánk gyermekgyógyászati és nőgyógyászati endokrinológiai ellátása keretében gondozott Turner-szindrómás páciensekről.
2. Azért, hogy a követési stratégiát egyénre tudjuk szabni, összefüggéseket kerestünk a diagnózis felállításakor betöltött életkor és az egyes specifikus kariotípusok vagy kariotípus-alcsoportok (klasszikus, nem klasszikus, mozaik, nem mozaik), valamint a Turner-szindróma fenotípus jellemzői és a társbetegségei között.
3. Kutatásunk másik célja a betegpopulációnkban regisztrált TS páciensek várandósságának elemzése volt az újszülöttek rövid és hosszú távú kimenetelének egyidejű vizsgálatával.

5. Módszerek

5.1. Betegek

A disszertáció alapját egy részletes, retrospektív adatelemzés adta, melyet etikai engedély birtokában végeztünk el (etikai jóváhagyás: DE RKEB/IKEB 5953-2022). A Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2009. január 1. és 2023. január 1. között Turner-szindrómával diagnosztizált és kezelt 75 páciens adatait gyűjtöttük össze, orvosi adatbázisainkat használva segítségül. Vizsgálatunk idején a beválogatott betegek átlagéletkora 25,14 év volt. A kórházi kórlapokból, valamint a helyi (Med Solution, UDMed) és a magyarországi országos (EESZT) elektronikus orvosi adatbázisokból összegyűjtött, nőgyógyászati, gyermekgyógyászati, neonatológiai, endokrinológiai, kardiológiai, belgyógyászati, urológiai, pszichiátriai, fül-orr-gégészeti, szemészeti, neurológiai, bőrgyógyászati és genetikai konzultációk, képalkotó eljárások és laboratóriumi eredmények fekvő- és járóbeteg-adatait rendszereztük. Minden, az adott időszakban diagnosztizált és nyomon követett páciens bevonásra került, adataik anonimizálásával. Továbbá, vizsgáltuk az ebben az időszakban várandós TS-páciensek rövid- és hosszútávú szülészeti és neonatológiai kimenetelét is, így 4 páciens esetében összesen 10 terhesség kimenetelét dolgoztuk fel. Az újszülötteket terhességi kor szerint csoportosítottuk: az extrém koraszülöttek a 28. terhességi hét előtt születtek, a koraszülöttek a 28. hét és a 36. hét és 6 nap közötti terhesség héten, míg terminus közelben a 37. hét és a 38. hét és 6 nap közötti terhességi héten jöttek a világra. A terhesség alatt minden páciens a hazai irányelveknek megfelelő hivatalos rutin terhesgondozásban részesült Turner-szindrómára specifikus kiegészítő lépésekkel, multidiszciplináris felügyelet mellett. Míg egy páciensnél petesejt-donáció és asszisztált reprodukciós módszer, addig három páciensnél spontán fogantatás volt tapasztalható, ezen terhességek során második trimeszterbeli genetikai tanácsadást követően amniocentézist végeztek a magzat kariotípusának meghatározására.

5.2. Klinikai vizsgálatok és szűrési stratégia

A gondozásba vett páciensek esetében a diagnózist minden esetben kariotipizálással erősítették meg a perifériás limfociták felhasználásával. Ezt követően minden TS-betegnél elvégeztük a társbetegségek szűrését a helyi protokolloknak megfelelően, mely a Nemzetközi Turner-szindróma Konszenzuscsoport 2017-ben közzétett ajánlásait

követi. Negyvenöt betegspecifikus változót értékeltünk és kategorizáltunk (fenotípus jellemzők különös tekintettel a TS specifikus tulajdonságokra, növekedési zavar, nőgyógyászati, kardiológiai, endokrinológiai, gasztroenterológiai betegségek jelenléte, valamint az érzékszerveket, mentális egészséget és a veséket érintő betegségek jelenléte). Az egyes regisztrált sajátosságokat és társbetegségeket a 2-6. táblázat tartalmazza. Az alapjellezőket és a TS specifikus fenotípus jellemzőit, valamint a vitális paramétereket a diagnózis felállításakor végzett fizikális vizsgálat során jegyeztük fel. A TS megerősítését követően echokardiográfiát, hasi ultrahangot, audiometriát, szemészeti vizsgálatot, és laborvizsgálatokat (TSH, fT4 vizsgálattal pajzsmirigy funkció, anti-TPO vizsgálattal a pajzsmirigy autoimmunitás szűrése, HbA1c vizsgálattal a cukorbetegség szűrése, és anti-tTG vizsgálattal cöliákia szűrése) végeztük. A nemzetközi ajánlásoknak megfelelően a vizsgálatokat 1-5 évente megismételtük, a vizsgálatok gyakorisága a vizsgált betegségtől és az első vizsgálatok eredményeitől függött. A nemi szerveket nőgyógyászati vizsgálattal és lehetőség szerint ultrahangvizsgálattal értékeltük, a kóros leletekben csikgonád, alulfejlett/hipoplasztikus méh, atrófiás/vékony endometrium került leírásra. Pszichiátriai vizsgálatot csak akkor végeztünk, ha mentális zavarra jellemző tünetek jelentkeztek. Az elhízás kategóriáját >30 kg/m² BMI-nél határoztuk meg. Serdülőkori alacsonynövés esetén ha a testmagasság a korspecifikus növekedési ütem 3 percentil alá esett, rekombináns növekedési hormon (rGH) kezelést ajánlottunk fel az epiphysis fugák röntgen vizsgálattal igazolt záródásáig.

5.3. Kariotipizálás és citogenetikai vizsgálat

Ha az elsődleges kariotipizálás megszületés után történt, a kariotipizálást perifériás limfocitákból végezték. Ezzel ellentétben a terhsgondozás során végzett magzati citogenetikai vizsgálatot magzatvíz mintavétel segítségével végezték, és a születés után perifériás vérből származó limfocitákból végzett vizsgálattal erősítették meg a diagnózist. Egy páciensnél in vitro megtermékenyítés történt egy külföldi kórházban Európában, ahol a páciens nővérenek petesejtjét termékenyítették meg és ültették be, előzetes citológiai vizsgálatot követően.

A minták kiértékelése a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Citogenetikai Laboratóriumában történt. A prenatalis diagnosztika hosszútávú sejt kultúra tenyésztése alapján valósult meg: a magzati kariotípus meghatározása mellett további

citogenetikai vagy molekuláris elemzésre is alkalmas volt a vizsgálat, valamint a mozaik esetek kiszűrését is lehetővé tette. Sürgős eredmény igénye esetén mind a chorionboholy, mind a magzatvíz mintákat megvizsgálták, elsősorban a gyors diagnózis érdekében, másodrészt pedig a hosszútávú sejttenyészetek értékelése céljából. Rövid sejttenyésztés után (72 óra) a kromoszómaállomány további elemzése 50-100 sejt alapján történt, a kisebb strukturális kromoszóma rendellenességeket fluoreszcens in situ hibridizációs (FISH) technikával lehetett vizsgálni, mely alkalmas volt a mikrodeléciók vizsgálatára is. Felnőtt betegpopulációnk esetében a citogenetikai vizsgálat hasonlóan a postnatális értékeléshez, perifériás limfociták vizsgálata által történt meg. Legalább 30 limfocita felhasználása mellett történt a kariotipizálás, nem egyértelmű eredmény vagy mozaicizmus gyanúja esetén FISH vizsgálatot is végeztek az eredmény megerősítésére. Minden kariotipizálás G-banding technikával történt, a festéshez Giemsa festéket használtak az egyes sávok felbontásának javítása érdekében, és a minták elemzése tripszinnel történő fehérjeemésztést követően fénymikroszkóppal 1000x-es nagyításban történt.

5.4. Hisztológia

A várandós páciensek közül egy esetben (későbbiekben az ún. *1. beteg*) a méhlepényt és a köldökzsinórt rutin szövettani vizsgálat alá vetettük. Az elvégzett császármetszés során a beteg hozzájárulásával szövettani mintát vettünk az egyik anyai petefészekből, majd ezen a mintán a rutin szövettani értékelést hematoxin és eozin (H&E) festéssel és X-kromoszóma centroméra-specifikus fluoreszcens in situ hibridizációval (FISH) végeztük el.

5.5. Fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH)

A fluoreszcens in situ hibridizációt (FISH) MetaSystems CEP X Orange Probe segítségével végeztük a Debreceni Egyetem Patológiai Intézetének helyi protokollja szerint. A formalinnal fixált, paraffinba ágyazott tárgylemezeket a FISH-próbának megfelelő keverékkel előkezeltük, szárítottuk, majd fedőlemezzel fedtük le. Miután a tárgylemezt 2 percig 75 °C-on denaturáltuk, 37 °C-on egy éjszakán át nedves kabinban inkubáltuk, majd a pH és a hőmérséklet fenntartása mellett poszthibridizációs mosás történt. Az utófestést 10 mikroliter 4',6-diamidino-2-fenilindollal (DAPI) végeztük 10

percig. A tárgylemezeket $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, sötétben tároltuk a kiértékelésig. A hibridizációs jeleket különböző hullámhosszú gerjesztő és emissziós szűrőkkel felszerelt fluoreszcens lézermikroszkóp segítségével számoltuk meg, amely lehetővé tette a kék sejtmag és az X kromoszóma centromer régió vörös hibridizációs jelének láthatóvá tételét. A fluoreszcens in situ hibridizáció mikroszkópos kiértékelését 50 petefészek sejt (80% stromasejt és 20% folliculáris sejtek) esetében végeztük el.

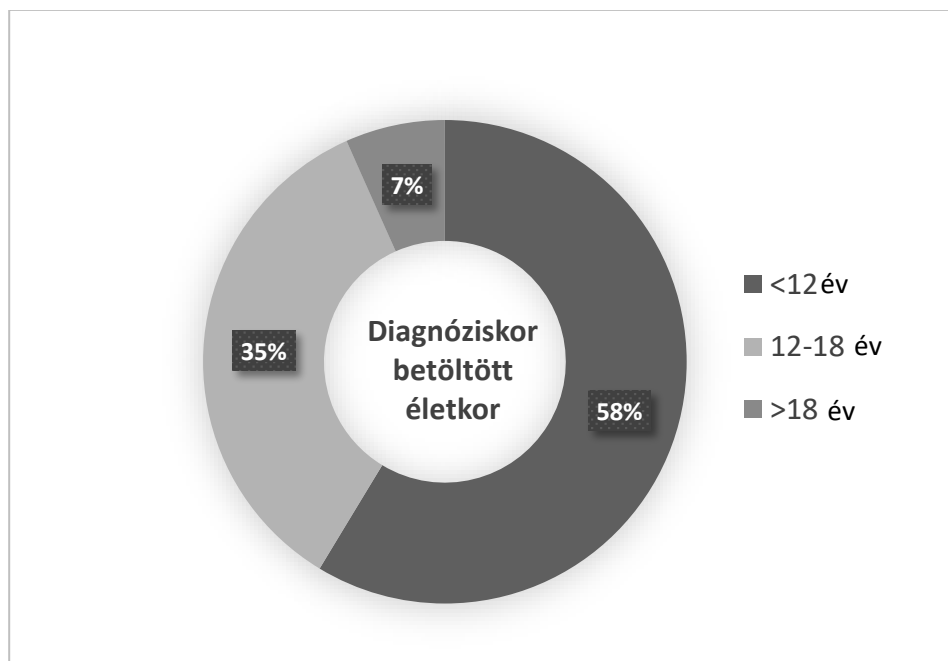
5.6. Statisztikai elemzés

Meghatároztuk az egyes kariotípusok előfordulási gyakoriságát a kohorszban (%), illetve a diagnózis fellállításának életkori megoszlását. Az egyes kariotípusok szerepének elemzése érdekében összehasonlítást végeztünk a klasszikus 45, X kariotípussal rendelkezők és más kariotípusok között; az összes mozaik és nem mozaik kariotípus között; az Xq izokromoszóma vagy az X ringkromoszóma, mint kromoszómaeltérések esetében. Mivel feltételeztük, hogy a korai, menarche előtti valamint a kései, menarche utáni diagnosztizálás esetén a TS specifikus tulajdonságok, társbetegségek tekintetében eltérések láthatóak, ezt a két csoportot is összehasonlítottuk. A statisztikai elemzést az IBM SPSS Statistics for Windows 25.0 verziójú szoftverrel (IBM Corp., Armonk, NY) végeztük. A folytonos változók esetében Komogorov-Smirnov-tesztet használtunk az eloszlás normalitásának ellenőrzésére, a Levene-tesztet pedig a varianciák egyenlőségének megállapítására. A parametrikus változók esetében a független mintás t-próbát az átlagok egyenlőségének összehasonlítására, a Pearson-féle korrelációt pedig az összefüggés mértékének meghatározására használtuk. A nem parametrikus változók esetében Spearman-féle korrelációt használtunk, és Mann-Whitney U-tesztet az átlagok összehasonlításához. A nominális változókat a Chi-négyzet próba vagy a Fisher-féle egzakt teszt segítségével hasonlítottuk össze. Logisztikus regressziót használtunk az esélyhányadosok és az összefüggés erősségének meghatározására a bináris kimenetek esetében. A $< 0,05$ p-értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. Az eredményeket átlag \pm SD, medián, vagy esélyhányados (OR) és 95%-os konfidenciaintervallum (CI) formájában adtuk meg.

6. Eredmények

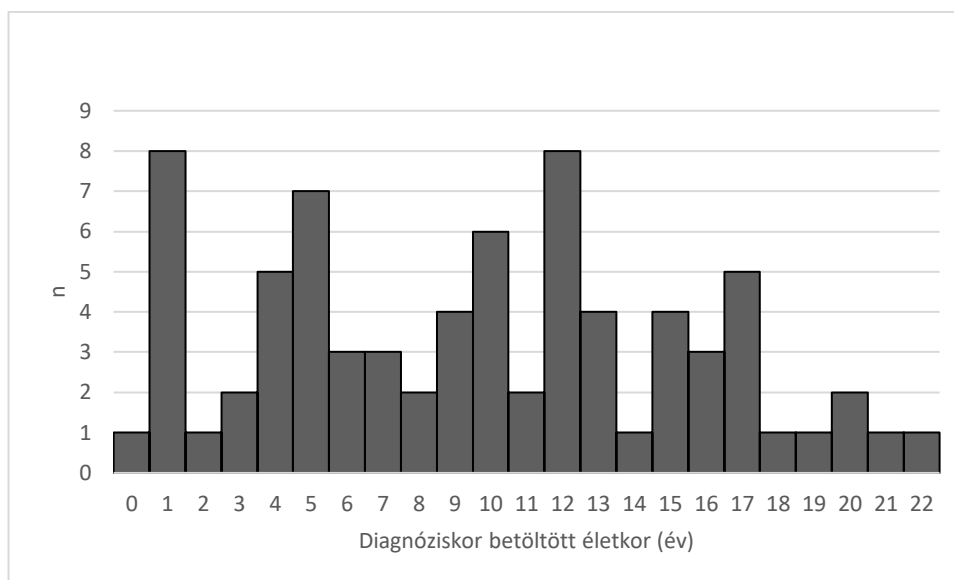
6.1. A Turner- szindrómás páciensek klinikai jellemzői

Kutatásunk során 75 páciens adatait vizsgáltuk, a leghangsúlyosabb beválogatási kritérium az elérhető kariotipizálás eredménye volt, mely alapján a TS diagnózisa is megállapítást nyert. Erre a legtöbb páciens esetében gyermek- vagy serdülőkorban került sor, melyet az **1A. ábra** reprezentál: 44 (58%) esetben 12 éves kor alatt, míg 26 esetben (35%) 12-18 év között került sor a diagnózis felállítására, és csak 5 esetben (7%) diagnosztizálták a betegséget 18 éves kor felett.



1A. ábra: Életkori megoszlása TS diagnosztizálásakor: gyermekkori, serdülőkori, és felnőttkori diagnózisok aránya

A diagnózis felállításakor regisztrált átlagos életkor 9,6 év volt. Bár a páciensek diagnóziskori életkora 0 és 22 év között fluktuált, 2 csúcspont volt látható az adatokban, ahol 8-8 beteg (10,7-10,7%) esetében a diagnózis felállításra került. Az egyik csúcspont röviddel a születés után volt látható a csecsemők 1 éves korában, a másik csúcspont pedig a várható első menstruáció időpontjában, 12 éves korban volt. A páciensek diagnózis felállításakor regisztrált életkorát és az azokban látott eltéréseket az **1B. ábra** mutatja be.



1B. ábra: Életkori megoszlása TS diagnosztizálásakor: korszpecifikus eltérések

Mivel több vizsgált társbetegség manifesztációja így azok utánkövetése függ az egyéni obszervációs időszak hosszától és annak befejeztének időpontjától, így a kapott eredményeket az obszervációs időszak medián értéke alapján vizsgáltuk, mely esetünkben 14 év volt. Betegpopulációnkban a diagnózis felállítását tekintve a medián életkor 10 év volt, az elvégzett vizsgálataink idején a medián életkor 24 év volt.

6.2. Kariotípus-eloszlás

Az utánkövetett 75 eset citogenetikai vizsgálata 13 különböző kariotípust mutatott ki, az eredmények az **1. táblázatban** láthatóak. Ebből 6 regisztrált kariotípus esetében ún. nem mozaik, míg 7 kariotípus esetében ún. mozaik alcsoportokat képeztünk. Negyvenhét páciens (62,7%) a 6 nem mozaik típus valamelyikébe, míg 28 eset (37,3%) a 7 különböző mozaik kariotípus alcsoportjába tartozott. Nem meglepő módon a leggyakoribb kariotípus a klasszikus 45,X volt, de szintén magas arányban volt jelen a 45,X/46,XX mozaik kariotípus. A ritka variációk mellett 7-7 esetben (9,3-9,3%) volt jelen Xq izokromoszóma [i(Xq)] és X ringkromoszóma [r(X)]. Az összes eset 66,7%-ban számbeli, további 13,3%-ban strukturális eltérések voltak láthatóak, a maradék 20%-ban a számbeli és strukturális eltérések kombinációját tapasztaltuk.

Kariotípus		n (%)
Minden kariotípus		75 (100)
Nem mozaik		47 (62.7)
Mozaik		28 (37.3)
Numerikus		50 (66.7)
Nem mozaik	45,X	35 (46.7)
Mozaik	45,X/46,XX	9 (12.0)
	45,X/46,XY	3 (4.0)
	45,X/47,XXX	3 (4.0)
Strukturális		10 (13.3)
Nem mozaik	46,X,i(Xq)	6 (8.0)
	46,X,del(Xp)	2 (2.7)
	46,XX,del(X)q21	1 (1.3)
	Mozaik	46,X,i(Xq)/47,XX,i(Xq)
Kombinált (numerikus/strukturális)		15 (20.0)
Nem mozaik	45,X,inv(10)	2 (2.7)
	45,X,inv(9)(15)	1 (1.3)
Mozaik	45,X/46,X,r(X)	7 (9.3)
	45,X/46,X,+mar	3 (4.0)
	45,X/46,X,del(X)	2 (2.7)

1. táblázat: Kariotípusok megoszlása

6.2.1. Mozaik és nem mozaik kariotípus összehasonlítása

Az alacsonynövést és a pterygium colli előfordulását tekintve épp a szignifikanciaszint feletti, de tendenciaszintű eltéréseket kaptunk: a mozaik és nem mozaik eseteket összehasonlítva az alacsonynövés 89% vs. 71% százalékban fordult elő (OR 0,30, $p=0.055$) a két csoportban, míg pterygium colli esetében 29% vs. 10% százalékban tapasztaltuk előfordulását (OR 0,28, $p=0.06$). Hypertrichosis tulajdonképpen csak a nem mozaik csoportban fordult elő (27,7% vs. 0%). A társbetegségeket tekintve, a mozaik csoportban kiemelkedő arányban, négyszer gyakrabban diagnosztizáltak mitralis prolapsust a nem mozaik csoporthoz képest (21,4% vs. 6,4%, OR: 4,0). A 45,X/46,XX mozaik kariotípust ($n=12$) összehasonlítva az összes többi kariotípus esetén tapasztalt eredményekkel, a magas vérnyomás szintén kiemelkedő arányban volt jelen, mely különbség szignifikánsnak adódott (3/9 eset, 33,3% vs. 4/66 eset, 6,1%, OR 7,75, 95% CI 1,39-43,08, $p=0,019$; a táblázatban nem látható). Az eredményeket a **2. táblázat** tartalmazza.

	Összlétszám (n=75)		Mozaik (n=28)		Nem mozaik (n=47)		Mozaik vs. Nem mozaik		
	Átlag	(SD)	Átlag	(SD)	Átlag	(SD)	p		
Alapjellelmezők									
Életkor a diagnózis idején (y)	9.6	(5.8)	9,4	(6,4)	9,7	(5,5)	0,825		
Magasság a diagnózis idején (cm)	127.1	(22.1)	126,5	(23,4)	127,4	(21,5)	0,921		
Testsúly a diagnózis idején (kg)	41.3	(20.5)	39,4	(18,5)	42,5	(21,0)	0,751		
BMI a diagnózis idején (kg/m ²)	24.7	(7.6)	22,6	(6,1)	26,0	(8,1)	0,269		
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	OR	(95% CI)	p
Korai diagnózis (<12y)	44	(58,7)	18	(64,3)	26	(55,3)	1,45	0.555-3.810	0,446
Növekedési retardáció									
Alacsony-növés	62	(82,7)	20	(71,4)	42	(89,4)	0,30	0.086-1.026	0,055
GH terápia	58	(77,3)	22	(78,6)	36	(76,6)	1,12	0.363-3.459	0,843
-Turner- fenotípus									
Emlő anomália**	47	(62,7)	18	(64,3)	29	(61,7)	1,12	0.423-2.951	0,823
Hypertrichosis	13	(17,3)	0	(0,0)	13	(27,7)	n/a		
Lenőtt hajhatár, lapos arcprofil	44	(58,7)	16	(57,1)	28	(59,6)	0,91	0.350-2.336	0,836
Pterygium colli	17	(22,7)	3	(10,7)	14	(29,8)	0,28	0.073-1.092	0,067
Alacsonyan ülő fülek	39	(52,0)	15	(53,6)	24	(51,1)	1,11	0.433-2.823	0,833
Stria	14	(18,7)	3	(10,7)	11	(23,4)	0,39	0.099-1.553	0,183
Acanthosis, anyajegyek	19	(25,3)	9	(32,1)	10	(21,3)	1,75	0.609-5.043	0,298
Nőgyógyászat									
Hypoplasticus hüvely	4	(5,3)	1	(3,6)	3	(6,4)	0,543	0.054-5.491	0,605
Kóros kismencedencei UH*	37	(49,3)	11	(39,3)	26	(55,3)	0,52	0.202-1.354	0,181
Clitoromegália	4	(5,3)	1	(3,6)	3	(6,4)	0,54	0.054-5.491	0,605
Szív- és érrendszer									
Magas vérnyomás	7	(9,3)	3	(10,7)	4	(8,5)	1,29	0.267-6.238	0,751
Tachycardia	10	(13,3)	4	(14,3)	6	(12,8)	1,14	0.292-4.445	0,852
Aorta stenosis	4	(5,3)	2	(7,1)	2	(4,3)	1,73	0.230-13.028	0,594
Mitrális prolapsus	9	(12,0)	6	(21,4)	3	(6,4)	4,00	0.913-17.526	0,066
Tricuspidális insufficiencia	1	(1,3)	0	(0,0)	1	(2,1)	n/a		
Pitvari septum defektus	9	(12,0)	3	(10,7)	6	(12,8)	0,82	0.188-3.575	0,792
Coarctatio aortae	3	(4,0)	1	(3,6)	2	(4,3)	0,83	0.072-9.632	0,844
Ductus arteriosus	3	(4,0)	3	(10,7)	0	(0,0)	n/a		
Aorta insufficiencia	4	(5,3)	1	(3,6)	3	(6,4)	0,54	0.054-5.491	0,605
Endokrinológia, anyagcsere									
Elhízás	17	(22,7)	5	(17,9)	12	(25,5)	0,63	0.197-2.040	0,445
1-es típusú cukorbetegség	6	(8,0)	2	(7,1)	4	(8,5)	0,83	0.141-4.835	0,833
Hypothyreosis	36	(48,0)	15	(53,6)	21	(44,7)	1,43	0.558-3.655	0,457
Hyperthyreosis	2	(2,7)	0	(0,0)	2	(4,3)	n/a		
Hashimoto-thyroiditis	14	(18,7)	6	(21,4)	8	(17,0)	1,33	0.408-4.329	0,636
Gastroenterológia									
Cöliákia	4	(5,3)	0	(0,0)	4	(8,5)	n/a		
Colitis ulcerosa	3	(4,0)	1	(3,6)	2	(4,3)	0,83	0.072-9.632	0,884
Hepatosplenomegalia	12	(16,0)	6	(21,4)	6	(12,8)	1,86	0.537-6.469	0,327
Érzékszervi funkciók									
Szaglászavar	1	(1,3)	1	(3,6)	0	(0,0)	n/a		
Nagyothallás	13	(17,3)	5	(17,9)	8	(17,0)	1,06	0.310-3.627	0,926
Tympanoplastica	4	(5,3)	3	(10,7)	1	(2,1)	5,52	0.545-55.888	0,148
Szemészeti eltérések***	20	(26,7)	7	(25,0)	13	(27,7)	0,87	0.300-2.536	0,801
Mentális egészség									
Depresszió	8	(10,7)	2	(7,1)	6	(12,8)	0,53	0.099-2.804	0,451
Öngyilkossági hajlam	1	(1,3)	1	(3,6)	0	(0,0)	n/a		
Epilepszia	3	(4,0)	1	(3,6)	2	(4,3)	0,83	0.072-9.632	0,884
Vesebetegség									
Vesekő	1	(1,3)	0	(0,0)	1	(2,1)	n/a		
Hydronephrosis	4	(5,3)	1	(3,6)	3	(6,4)	0,54	0.054-5.491	0,605
Alulfejlett vese	2	(2,7)	0	(0,0)	2	(4,3)	n/a		
Patkóvese	2	(2,7)	0	(0,0)	2	(4,3)	n/a		
Pyelectasia	2	(2,7)	1	(3,6)	1	(2,1)	1,70	0.102-28.362	0,71

2. táblázat: Alapjellelmezők, fenotípus tulajdonságok és társbetegségek összehasonítása nem mozaik és mozaik csoportokban.

*Csikgonád, alulfejlett méh, atrófiás endometrium, **Távoluló emlőbimbók, alulfejlett emlők, ***Strabismus, kancsalság, hipermetrópia, UH: ultrahang. A félkövér betű szignifikáns eredményeket (p<0,05) vagy statisztikailag nem szignifikáns tendenciákat (0,05<p<0,10) jelez.

6.2.2. Klasszikus 45,X és egyéb kariotípusok összehasonlítása

Más kariotípusokkal összehasonlítva a klasszikus 45,X kariotípussal rendelkező páciensek eredményeit, minimum tendenciaszintű eltérés, de többségében szignifikáns eltérés volt látható: az alacsonynövés előfordulása 91% vs. 75% volt (OR 3,56, 95% CI 0,89-14,17, p=0,072), hypertrichosis esetén 28% vs. 7% előfordulási arányt tapasztaltunk (OR 4,9, 95% CI 1,23-19,72, p=0,02), míg pterygium colli esetén ezt 34% vs. 12% arányban regisztráltuk (OR 3,65, 95% CI 1,13-11,74, p=0,03). Kóros kismencedei ultrahang eredményt, mely során többek között csíkgonád jelenlétét regisztráltuk, 60% vs. 40% arányban fordult elő (OR 2,25 95% CI 0,89-5,68, p=0,086), azonban ebben az esetben a különbség nem volt szignifikáns. Egyebekben, a társbetegségek előfordulása tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Bár klinikailag nem releváns eltérés, de statisztikailag szignifikáns különbség adódott a két vizsgált csoport életkorában, és ennek következtében a magasságban és a testsúlyban, a 45,X kariotípussal rendelkező páciensek esetében eredményeink alapján átlagosan 0,7 évvel később történt meg a diagnózis felállítása. Eredményeinket a **3. táblázat** mutatja be.

Alapjellemezők	45,X (n=35)		Egyéb kariotípusok (n=40)					
	Átlag	(SD)	Átlag	(SD)	(SD)	p		
Életkor a diagnózis idején (y)	9,5	(5,8)	8,8	(5,3)				
Magasság a diagnózis idején (cm)	128,7	(21,3)	124,5	(22,2)				
Testsúly a diagnózis idején (kg)	43,4	(22,7)	39,4	(20,5)				
BMI a diagnózis idején (kg/m ²)	25,9	(8,8)	24,6	(8,0)				
	n	(%)	n	(%)	(%)	OR	(95% CI)	p
Korai diagnózis (<12y)	19	(54,3)	25	0,625	(62,5)	0,71	(0,28-1,79)	0,472
Növekedési retardáció								
Alacsonynövés	32	(91,4)	30	0,750	(75,0)	3,56	(0,89-14,17)	0,072
GH terápia	28	(80,0)	30	0,750	(75,0)	1,33	(0,44-3,98)	0,606
Turner- fenotípus								
Emlő anomália**	23	(65,7)	24	0,600	(60,0)	1,28	(0,49-3,27)	0,61
Hypertrichosis	10	(28,6)	3	0,075	(7,5)	4,93	(1,23-19,73)	0,02
Lenőtt hajhatár, lapos arcprofil	22	(62,9)	22	0,550	(55,0)	1,39	(0,54-3,49)	0,49
Pterygium colli	12	(34,3)	5	0,125	(12,5)	3,65	(1,13-11,74)	0,03
Alacsonyan ülő fülek	19	(54,3)	20	0,500	(50,0)	1,19	(0,47-2,94)	0,711
Stria	8	(22,9)	6	0,150	(15,0)	1,68	(0,52-5,42)	0,387
Acanthosis, anyajegyek	7	(20,0)	12	0,300	(30,0)	0,58	(0,20-1,69)	0,323
Nőgyógyászat								
Hypoplasticus hüvely	3	(8,6)	1	0,025	(2,5)	3,66	(0,36-36,87)	0,272
Atípusos kismencedei UH*	21	(60,0)	16	0,400	(40,0)	2,25	(0,89-5,68)	0,086
Clitoromegália	3	(8,6)	1	0,025	(2,5)	3,66	(0,36-36,87)	0,272

Szív- és érrendszer								
Magas vérnyomás	4	(11,4)	3	0,075	(7,5)	1,59	(0.33-7.65)	0,562
Tachycardia	5	(14,3)	5	0,125	(12,5)	1,17	(0.30-4.42)	0,821
Aorta stenosis	1	(2,9)	3	0,075	(7,5)	0,36	(0.03-3.65)	0,390
Mitrális prolapsus	3	(8,6)	6	0,150	(15,0)	0,53	(0.12-2.30)	0,398
Tricuspidális insufficiencia	1	(2,9)	0	0,000	(0,0)	n/a		
Pitvari septum defektus	6	(17,1)	3	0,075	(7,5)	2,55	(0.58-11.08)	0,211
Coarctatio aortae	2	(5,7)	1	0,025	(2,5)	2,36	(0.20-27.24)	0,490
Ductus arteriosus	0	(0,0)	3	0,075	(7,5)	n/a		
Aorta insufficiencia	3	(8,6)	1	0,025	(2,5)	3,66	(0.36-36.87)	0,272
Endokrinológia, anyagcsere								
Elhízás	8	(22,9)	9	0,225	(22,5)	1,02	(0.34-3.01)	0,971
1-es típusú cukorbetegség	4	(11,4)	2	0,050	(5,0)	2,45	(0.42-14.28)	0,319
Hypothyreosis	17	(48,6)	19	0,475	(47,5)	1,04	(0.42-2.58)	0,926
Hyperthyreosis	1	(2,9)	1	0,025	(2,5)	1,15	(0.06-19.04)	0,924
Hashimoto-thyroiditis	7	(20,0)	7	0,175	(17,5)	1,18	(0.36-3.76)	0,782
Gastroenterológia								
Cöliákia	2	(5,7)	2	0,050	(5,0)	1,15	(0.15-8.63)	0,891
Colitis ulcerosa	1	(2,9)	2	0,050	(5,0)	0,56	(0.04-6.44)	0,641
Hepatosplenomegalia	6	(17,1)	6	0,150	(15,0)	1,17	(0.34-4.03)	0,801
Érzékszervi funkciók								
Szaglászavar	0	(0,0)	1	0,025	(2,5)	n/a		
Nagyothallás	6	(17,1)	7	0,175	(17,5)	0,98	(0.29-3.23)	0,967
Tympanoplastica	1	(2,9)	3	0,075	(7,5)	0,36	(0.03-3.65)	0,390
Szemészeti eltérések***	10	(28,6)	10	0,250	(25,0)	1,20	(0.43-3.34)	0,727
Mentális egészség								
Depresszió	6	(17,1)	2	0,050	(5,0)	3,93	(0.73-20.91)	0,109
Öngyilkossági hajlam	0	(0,0)	1	0,025	(2,5)	n/a		
Epilepszia	2	(5,7)	1	0,025	(2,5)	2,36	(0.20-27.24)	0,490
Vesebetegség								
Vesekő	1	(2,9)	0	0,000	(0,0)	n/a		
Hydronephrosis	2	(5,7)	2	0,050	(5,0)	1,15	(0.15-8.63)	0,891
Alulfejlett vese	2	(5,7)	0	0,000	(0,0)	n/a		
Patkóvese	2	(5,7)	0	0,000	(0,0)	n/a		
Pyelectasia	1	(2,9)	1	0,025	(2,5)	1,15	(0.06-19.04)	0,924

3. táblázat: Alapjellemezők, fenotípus tulajdonságok és társbetegségek összehasonítása 45,X és egyéb kariotípusokban.

*Csíkgonád, alulfejlett méh, atrófiás endometrium, **Távoluló emlőbimbók, alulfejlett emlők, ***Strabismus, kancsalság, hipermetrópia, UH: ultrahang. A félkövér betű szignifikáns eredményeket ($p < 0,05$) vagy statisztikailag nem szignifikáns tendenciákat ($0,05 < p < 0,10$) jelez.

6.2.3. Az Xq izokromoszóma szerepe

Az egyik legnagyobb számban betegpopulációban tapasztalt kariotípus, az Xq izokromoszóma más egyéb kariotípusokkal való összehasonlítását is elvégeztük, mely során cöliákiával való korrelációját tapasztaltuk: előfordulását tekintve az 28% vs. 3%-

ban volt látható, mely különbség statisztikailag szignifikánsnak adódott (OR 13,2, 95% CI 1,5-114,5, p=0,019). Azonban az Xq izokromozómát tartalmazó kariotípust a 45,X kariotípussal összehasonlítva, nem találtunk szignifikáns fenotípusos különbséget. Az eredmények a **4. táblázatban** láthatóak.

	Iso(Xq) vs. nem Iso(Xq)					Iso(Xq) vs. 45,X				
	Iso(Xq) (n=7)		nem Iso(Xq) (n=68)		p	45,X (n=7)				
Alapjellemzők	Átlag	(SD)	Átlag	(SD)			Átlag	(SD)	p	
Életkor a diagnózis idején (y)	10,0	5,0	9,5	5,9	0,848		9,5	(5,8)	0,83	
Magasság a diagnózis idején (cm)	115,4	21,9	128,3	21,9	0,184		128,7	(21,3)	0,18	
Testsúly a diagnózis idején (kg)	31,7	14,3	42,3	20,4	0,18		43,4	(22,7)	0,19	
BMI a diagnózis idején (kg/m ²)	23,4	12,0	24,9	7,1	0,629		25,9	(8,8)	0,59	
	n	(%)	n	(%)	OR	(95% CI)	p	n	(%)	p
Korai diagnózis(<12y)	5	(71,4)	39	(57,4)	1,86	0.337-10.266	0,477	19	(54,3)	0,68
Növekedési retardáció										
Alacsonynövés	6	(85,7)	56	(82,4)	1,29	0.141-11.684	0,823	32	(91,4)	0,53
GH terápia	6	(85,7)	52	(76,5)	1,85	0.207-16.494	0,583	28	(80,0)	0,59
Turner-fenotípus										
Emlő anomália**	4	(57,1)	43	(63,2)	0,78	0.160-3.749	0,751	23	(65,7)	0,68
Hypertrichosis	1	(14,3)	12	(17,6)	0,78	0.086-7.068	0,823	10	(28,6)	0,65
Lenőtt hajhatár, lapos arcprofil	4	(57,1)	40	(58,8)	0,93	0.194-4.499	0,931	22	(62,9)	0,55
Pterygium colli	1	(14,3)	16	(23,5)	0,54	0.061-4.839	0,583	12	(34,3)	0,40
Alacsonyan ülő fülek	2	(28,6)	37	(54,4)	0,34	0.061-1.849	0,210	19	(54,3)	0,41
Stria	1	(14,3)	13	(19,1)	0,71	0.078-6.374	0,756	8	(22,9)	0,53
Acanthosis, anyajegyek	2	(28,6)	17	(25,0)	1,20	0.213-6.764	0,836	7	(20,0)	0,63
Nőgyógyászat										
Hypoplasticus hüvely	0	(0,0)	4	(5,9)	n/a			3	(8,6)	1,0
Kóros kismencedei UH*	2	(28,6)	35	(51,5)	0,38	0.068-2.080	0,263	21	(60,0)	0,21
Clitoromegália	0	(0,0)	4	(5,9)	n/a			3	(8,6)	1,0
Szív- és érrendszer										
Magas vérnyomás	0	(0,0)	7	(10,3)	n/a			4	(11,4)	1,0
Tachycardia	0	(0,0)	10	(14,7)	n/a			5	(14,3)	1,0
Aorta stenosis	0	(0,0)	4	(5,9)	n/a			1	(2,9)	1,0
Mitrális prolapsus	1	(14,3)	8	(11,8)	1,25	0.133-11.763	0,845	3	(8,6)	0,53
Tricuspidális insuficiencia	0	(0,0)	1	(1,5)	n/a			1	(2,9)	1,0
Pitvari septum defektus	0	(0,0)	9	(13,2)	n/a			6	(17,1)	0,57

Coarctatio aortae	0	(0,0)	3	(4,4)	n/a			2	(5,7)	1.0
Ductus arteriosus	0	(0,0)	3	(4,4)	n/a			0	(0,0)	1.0
Aorta insufficiencia	0	(0,0)	4	(5,9)	n/a			3	(8,6)	1.0
Endokrinológia, anyagcsere										
Elhízás	2	(28,6)	15	(22,1)	1,41	0.249-8.029	0,696	8	(22,9)	0.98
1-es típusú cukorbetegség	0	(0,0)	6	(8,8)	n/a			4	(11,4)	1.0
Hypothyreosis	4	(57,1)	32	(47,1)	1,50	0.312-7.216	0,613	17	(48,6)	1.0
Hyperthyreosis	0	(0,0)	2	(2,9)	n/a			1	(2,9)	1.0
Hashimoto- thyroiditis	0	(0,0)	14	(20,6)	n/a			7	(20,0)	0.33
Gastroenterológia										
Cöliákia	2	(28,6)	2	(2,9)	13,20	1.521-114.521	0,019	2	(5,7)	0.12
Colitis ulcerosa	0	(0,0)	3	(4,4)	n/a			1	(2,9)	1.0
Hepatosplenomegalia	0	(0,0)	12	(17,6)	n/a			6	(17,1)	0.57
Érzékszervi funkciók										
Szaglászavar	0	(0,0)	1	(1,5)	n/a			0	(0,0)	n/a
Nagyothallás	1	(14,3)	12	(17,6)	0,78	0.086-7.068	0,823	6	(17,1)	1.0
Tympanoplastica	0	(0,0)	4	(5,9)	n/a			1	(2,9)	1.0
Szemészeti eltérések***	2	(28,6)	18	(26,5)	1,11	0.198-6.243	0,905	10	(28,6)	1.0
Mentális egészség										
Depresszió	0	(0,0)	8	(11,8)	n/a			6	(17,1)	0.56
Öngyilkossági hajlam	0	(0,0)	1	(1,5)	n/a			0	(0,0)	n/a
Epilepszia	0	(0,0)	3	(4,4)	n/a			2	(5,7)	1.0
Vesebetegség										
Vesekő	0	(0,0)	1	(1,5)	n/a			1	(2,9)	1.0
Hydronephrosis	0	(0,0)	4	(5,9)	n/a			2	(5,7)	1.0
Alulfejlett vese	0	(0,0)	2	(2,9)	n/a			2	(5,7)	1.0
Patkóvese	0	(0,0)	2	(2,9)	n/a			2	(5,7)	1.0
Pyelectasia	0	(0,0)	2	(2,9)	n/a			1	(2,9)	1.0

4. táblázat: Alapjellemezők, fenotípus tulajdonságok és társbetegségek összehasonítása Xq izokromoszóma jelenléte esetén.

*Csíkgonád, alulfejlett méh, atrófiás endometrium, **Távoluló emlőbimbók, alulfejlett emlők, ***Strabismus, kancsalság, hipermetrópia, UH: ultrahang. A félkövér betű szignifikáns eredményeket ($p < 0,05$) vagy statisztikailag nem szignifikáns tendenciákat ($0,05 < p < 0,10$) jelez.

6.2.4. Az X ringkromoszóma szerepének vizsgálata

Szintén a gyakoribb kariotípusok közé tartozott az X ringkromoszóma [r(X)], melyet összehasonlítottuk a további kariotípusokkal, azonban a vizsgált paraméterek tekintetében nem volt kimutatható szignifikáns különbség. Az X ringkromoszómát hordozó csoportban az alacsonynövés kisebb arányban fordult elő (57% vs. 85%),

gyenge, tendenciaszintű korreláció volt látható (OR 0,23, 95% CI 0,045-1,186, p=0,079).Az eredmények az **5. táblázatban** láthatóak.

Alapjellemezők	Ring(X) (n=7)		nem Ring(X)(n=68)				
	Átlag	(SD)	Átlag	(SD)	p		
Életkor a diagnózis idején (y)	9,0	5,2	9,6	5,9	0,763		
Magasság a diagnózis idején (cm)	120,2	29,1	127,8	21,4	0,461		
Testsúly a diagnózis idején (kg)	37,0	21,1	41,8	20,0	0,306		
BMI a diagnózis idején (kg/m ²)	24,2	7,9	24,8	7,6	0,884		
	n	(%)	n	(%)	OR	(95% CI)	p
Korai diagnózis(<12y)	5	(71,4)	39	(57,4)	1,86	0.337-10.266	0,477
Növekedési retardáció							
Alacsonynövés	4	(57,1)	58	(85,3)	0,23	0.045-1.186	0,079
GH terápia	6	(85,7)	52	(76,5)	1,85	0.207-16.494	0,583
Turner-fenotípus							
Emlő anomália**	5	(71,4)	42	(61,8)	1,55	0.28-8.567	0,617
Hypertrichosis	0	(0,0)	13	(19,1)	n/a		
Lenőtt hajhatár, lapos arcprofil	6	(85,7)	38	(55,9)	4,74	0.541-41.505	0,160
Pterygium colli	0	(0,0)	17	(25,0)	n/a		
Alacsonyan ülő fülek	5	(71,4)	34	(50,0)	2,50	0.453-13.786	0,293
Stria	1	(14,3)	13	(19,1)	0,71	0.078-6.374	0,756
Acanthosis, anyajegyek	3	(42,9)	16	(23,5)	2,44	0.493-12.053	0,275
Nőgyógyászat							
Hypoplasticus hüvely	0	(0,0)	4	(5,9)	n/a		
Kóros kismedencei UH*	4	(57,1)	33	(48,5)	1,41	0.294-6.802	0,665
Clitoromegália	1	(14,3)	3	(4,4)	3,61	0.323-40.316	0,297
Szív- és érrendszer							
Magas vérnyomás	0	(0,0)	7	(10,3)	n/a		
Tachycardia	1	(14,3)	9	(13,2)	1,09	0.117-10.163	0,938
Aorta stenosis	0	(0,0)	4	(5,9)	n/a		
Mitrális prolapsus	0	(0,0)	9	(13,2)	n/a		
Tricuspidális insufficiencia	0	(0,0)	1	(1,5)	n/a		
Pitvari septum defektus	0	(0,0)	9	(13,2)	n/a		
Coarctatio aortae	0	(0,0)	3	(4,4)	n/a		
Ductus arteriosus	1	(14,3)	2	(2,9)	5,50	0.433-69.862	0,189
Aorta insufficiencia	0	(0,0)	4	(5,9)	n/a		
Endokrinológia, anyagcsere							
Elhízás	3	(42,9)	14	(20,6)	2,89	0.579-14.447	0,195
1-es típusú cukorbetegség	1	(14,3)	5	(7,4)	2,10	0.210-21.041	0,528
Hypothyreosis	5	(71,4)	31	(45,6)	2,98	0.541-16.462	0,210
Hyperthyreosis	0	(0,0)	2	(2,9)	n/a		
Hashimoto- thyroiditis	2	(28,6)	12	(17,6)	1,87	0.323-10.789	0,486

Gastroenterológia							
Cöliákia	0	(0,0)	4	(5,9)	n/a		
Colitis ulcerosa	0	(0,0)	3	(4,4)	n/a		
Hepatosplenomegalia	1	(14,3)	11	(16,2)	0,86	0.094-7.898	0,897
Érzékszervi funkciók							
Szaglászavar	0	(0,0)	1	(1,5)	n/a		
Nagyothallás	1	(14,3)	12	(17,6)	0,78	0.086-7.068	0,823
Tympanoplastica	1	(14,3)	3	(4,4)	3,61	0.323-40.316	0,297
Szemészeti eltérések***	1	(14,3)	19	(27,9)	0,43	0.048-3.811	0,448
Mentális egészség							
Depresszió	1	(14,3)	7	(10,3)	1,45	0.152-13.875	0,746
Öngyilkossági hajlam	0	(0,0)	1	(1,5)	n/a		
Epilepszia	0	(0,0)	3	(4,4)	n/a		
Vesebetegség							
Vesekő	0	(0,0)	1	(1,5)	n/a		
Hydronephrosis	0	(0,0)	4	(5,9)	n/a		
Alulfejlett vese	0	(0,0)	2	(2,9)	n/a		
Patkóvese	0	(0,0)	2	(2,9)	n/a		
Pyelectasia	0	(0,0)	2	(2,9)	n/a		

5. táblázat: Alapjellemezők, fenotípus tulajdonságok és társbetegségek összehasonítása X ringkromoszóma esetén.

*Csikgonád, alulfejlett méh, atrófiás endometrium, **Távoluló emlőbimbók, alulfejlett emlők, ***Strabismus, kancsalság, hipermetrópia, UH: ultrahang. A félkövér betű szignifikáns eredményeket ($p < 0,05$) vagy statisztikailag nem szignifikáns tendenciákat ($0,05 < p < 0,10$) jelez.

6.3. Életkor a diagnózis felállításakor

A <12 éves életkorban történő diagnózis esetén tapasztalt kezdeti magasság és testsúly értékeket összehasonlítva azokkal az esetekkel, ahol a diagnózis felállítása ≥ 12 éves korban történt, egyértelmű különbségek voltak láthatóak. A BMI értékekben tendenciaszintű eltérés volt látható, későbbi diagnózis esetén magasabb BMI értékeket regisztráltunk (23,4 vs. 26,2 kg/m², $p=0,066$). Fiatalabb korban történt diagnózis esetén a specifikus TS jellemzők magasabb előfordulási arányát tapasztaltuk: alacsonynövés 91% vs. 71%, arányban (OR 4,09), GH-terápia alkalmazása 88% vs. 61% arányban volt látható (OR 4,93), míg alulfejlett emlők és távol ülő emlőbimbók 77% vs. 42% (OR 4,71), lenőtt hajvonal vagy lapos arcprofil 71% vs. 42% (OR 3,30), alacsonyan ülő és elálló fülek 64% vs. 39% arányban (OR 2,52) voltak jelen. A korai diagnózis csoportjában ritkábban fordult elő magas vérnyomás (2% vs. 19%, OR 0,10), de mitrális prolapsusról gyakrabban számoltak be (18% vs. 3%, OR 6,67). Külön említendő a hepatosplenomegalia alacsonyabb arányú előfordulása korai diagnózis esetén (4% vs.

32%, OR 0,10), valamint az, hogy abban a három esetben, ahol epilepsziát diagnosztizáltak, a diagnózis 12 éves kor alatt került felállításra (7% vs. 0%). Az életkori sajátosságok eredményeit a **6. táblázat** prezentálja.

Alapjellemzők	<12 év (n=44)		>12 év (n=31)				
	Átlag	(SD)	Átlag	(SD)	p		
Életkor a diagnózis idején (y)	5,5	3,3	15,3	3,0	0,000		
Magasság a diagnózis idején (cm)	115,8	20,7	143,0	12,0	0,000		
Testsúly a diagnózis idején (kg)	33,6	19,2	52,3	15,8	0,046		
BMI a diagnózis idején (kg/m ²)	23,4	6,4	26,6	8,8	0,066		
	n	(%)	n	(%)	OR	(95% CI)	p
Korai diagnózis(<12y)							
Növekedési retardáció							
Alacsonynövé	40	(90,9)	22	(71,0)	4,09	1.129-14.825	0,03
GH terápia	39	(88,6)	19	(61,3)	4,93	1.516-16.010	0,008
Turner fenotípus							
Emlő anomália**	34	(77,3)	13	(41,9)	4,71	1.727-12.835	0,002
Hypertrichosis	7	(15,9)	6	(19,4)	0,79	0.237-2.624	0,998
Lenőtt hajhatár, lapos arcprofil	31	(70,5)	13	(41,9)	3,30	1.260-8.653	0,015
Pterygium colli	11	(25,0)	6	(19,4)	1,39	0.452-4.266	0,566
Alacsonyan ülő fülek	27	(61,4)	12	(38,7)	2,52	0.979-6.461	0,055
Stria	8	(18,2)	6	(19,4)	0,93	0.286-2.998	0,898
Acanthosis, anyajegyek	10	(22,7)	9	(29,0)	0,72	0.252-2.051	0,537
Nőgyógyászat							
Hypoplasticus hüvely	2	(4,5)	2	(6,5)	0,69	0.092-5.186	0,719
Kóros kismencedei UH*	20	(45,5)	17	(54,8)	0,69	0.273-1.728	0,424
Clitoromegália	2	(4,5)	2	(6,5)	0,69	0.092-5.186	0,719
Szív- és érrendszer							
Magas vérnyomás	1	(2,3)	6	(19,4)	0,10	0.011-0.852	0,035
Tachycardia	4	(9,1)	6	(19,4)	0,42	0.107-1.624	0,207
Aorta stenosis	3	(6,8)	1	(3,2)	2,20	0.218-22.151	0,505
Mitrális prolapsus	8	(18,2)	1	(3,2)	6,67	0.789-56.356	0,082
Tricuspidális insufficiencia	0	(0,0)	1	(3,2)	n/a		
Pitvari septum defektus	5	(11,4)	4	(12,9)	0,87	0.213-3.521	0,84
Coarctatio aortae	2	(4,5)	1	(3,2)	1,43	0.124-16.485	0,775
Ductus arteriosus	3	(6,8)	0	(0,0)	n/a		
Aorta insufficiencia	3	(6,8)	1	(3,2)	2,20	0.218-22.151	0,505
Endokrinológia, anyagcsere							
Elhízás	9	(20,5)	8	(25,8)	0,74	0.249-2.194	0,586
1-es típusú cukorbetegség	3	(6,8)	3	(9,7)	0,68	0.128-3.631	0,655
Hypothyreosis	20	(45,5)	16	(51,6)	0,78	0.311-1.962	0,599
Hyperthyreosis	1	(2,3)	1	(3,2)	0,70	0.042-11.597	0,802
Hashimoto- thyroiditis	7	(15,9)	7	(22,6)	0,65	0.202-2.083	0,467

Gastroenterológia							
Cöliákia	1	(2,3)	3	(9,7)	0,22	0.021-2.193	0,195
Colitis ulcerosa	0	(0,0)	3	(9,7)	n/a		
Hepatosplenomegalia	2	(4,5)	10	(32,3)	0,10	0.02-0.498	0,005
Érzékszervi funkciók							
Szaglászavar	1	(2,3)	0	(0,0)	n/a		
Nagyothallás	6	(13,6)	7	(22,6)	0,54	0.162-1.805	0,318
Tympanoplastica	2	(4,5)	2	(6,5)	0,69	0.092-5.186	0,719
Szemészeti eltérések***	12	(27,3)	8	(25,8)	1,08	0.380-3.059	0,888
Mentális egészség							
Depresszió	3	(6,8)	5	(16,1)	0,38	0.084-1.728	0,211
Öngyilkossági hajlam	0	(0,0)	1	(3,2)	n/a		
Epilepszia	3	(6,8)	0	(0,0)	n/a		
Vesebetegség							
Vesekő	1	(2,3)	0	(0,0)	n/a		
Hydronephrosis	2	(4,5)	2	(6,5)	0,69	0.092-5.186	0,719
Alulfejlett vese	1	(2,3)	1	(3,2)	0,70	0.042-11.597	0,802
Patkóvese	1	(2,3)	1	(3,2)	0,70	0.042-11.597	0,802
Pyelectasia	1	(2,3)	1	(3,2)	0,70	0.042-11.597	0,802

6. táblázat: Alapjellemezők, fenotípus tulajdonságok és társbetegségek összehasonítása a diagnóziskor fennálló életkor szerint.

*Csikgonád, alulfejlett méh, atrófiás endometrium, **Távoluló emlőbimbók, alulfejlett emlők, ***Strabismus, kancsalság, hipermetrópia, UH: ultrahang. A félkövér betű szignifikáns eredményeket ($p < 0,05$) vagy statisztikailag nem szignifikáns tendenciákat ($0,05 < p < 0,10$) jelez

6.4. Turner-szindróma -asszociált várandósságok jellemzői

6.4.1. Fertilitás, fenotípus jellemzők

Betegpopulációnk általános fenotípus jellemzői és társbetegségei vizsgálatán túl egyéb paramétereket tanulmányoztunk, kifejezett hangsúlyt fektettünk a betegek szülészeti-nőgyógyászati és fertilitási adataira. Tizenkét páciens esetében (a betegcsoport 16%-ban) volt megfigyelhető spontán menarche, ebből három páciensnél tapasztaltunk spontán teherbeesést, egy páciensnél petesejt-donációval végzett in vitro megtermékenyítés történt. Összesen 10 terhességet azonosítottunk, amelyekből 7 élveszületés (7/10 70%), 2 I. trimeszterben lezajló spontán vetélés (2/10, 20%) és 1 művi terhességmegszakítás (1/10, 10%) következett be, 4 TS páciensnél (4/75, 5,3%) (7. táblázat). A betegek kariotípusát tekintve, két esetben klasszikus 45,X, a másik két esetben 45,X/46,XX mozaik kariotípust tapasztaltunk. Az anyai diagnózist tekintve, egy betegnél <12 éves életkorban, három betegnél ≥ 12 éves életkorban, ebből két betegnél a menarche várható időpontja körül, a negyedik betegnél pedig késő serdülőkorban diagnosztizálták a Turner-

szindróma fennállását. Valamennyi betegnél alacsonynövés volt látható, három beteg a diagnosztizálást követően GH-terápiában részesült a korspecifikus 5 percentil alatti magasság miatt. A leggyakoribb fenotípus jegyeket vizsgálva, az *1. beteg* esetében az alacsonynövésen kívül nem regisztráltunk TS-hez kapcsolódó fenotípus jellemzőt, a többi esetben azonban többek között alacsonyan ülő és elálló fülek, lapos arcprofil, pterygium colli és hypertrichosis volt megfigyelhető (**7. táblázat**). Az anyai társbetegségek többnyire kardiovaszkuláris rendellenességekben nyilvánultak meg, mint magas vérnyomás, mitrális prolapsus, tachycardia, azonban súlyos strukturális szívprobléma nem fordult elő. Hypothyreosis, benignus frontális haemangióma és jóindulatú emlődaganat, mint egyéb betegspecifikus eltérés volt még jelen, melyek mindegyike már preconcepcionálisan

Beteg	Életkor a terhesség alatt (y)	Életkor a diagnózis idején (y)	Kariotípus	Menstruáció	Testmagasság (cm)	BMI (kg/m ²)	Alapjellemzők	Társbetegség	Szülészeti anamnézis
1	20	1	45,X/ 46,XX ^a	irreguláris	149	24.3	Alacsonynövés (GH terápia)	Jóindulatú frontális haemangióma Tachycardia	G:2, P:1 ^b
2	34	17	45,X	primer amenorrhoea	154	20.9	Alacsonynövés (GH terápia) Lapos arcprofil, alacsonyan ülő fülek, Clitoromegália	Mitrális prolapsus Hypothyreosis Jóindulatú emlő tumor	G:1, P:1
3	25	12	45,X	irreguláris	149	20.8	Alacsonynövés (GH terápia) Lapos arcprofil, alacsonyan ülő fülek, Hypertrichosis, pterygium colli, Acanthosis	Jóindulatú frontális haemangióma Tachycardia	G:2, P:2
4	25	12	45,X/ 46,XX	irreguláris	150	22.7	Alulfejlett emlők, lapos arcprofil, alacsonyan ülő fülek	Mitrális prolapsus Hypertonia Asthma FOG-műtét	G:5, P:3 ^c

7. táblázat: A várandósok alapjellezői, és kórtörténetük

- a) **Császármetszés során vett ovárium biopszia:** strómában gazdag petefészekszövet, 50% stróma, 50% normál petefészek állomány sporadikusan látható primordialis tüszőkkel
X kromoszóma centromer specifikus FISH vizsgálat: 0 hibridizációs jel: 80%, 1 hibridizációs jel: 13.2%, 2 hibridizációs jel: 6.8%
- b) **Az 1. betegnél egy művi terhességmegszakítás történt.**
- c) **A 4. betegnél két spontán vetélés történt az I. trimeszterben.**

Rövidítések: *BMI* Testtömegindex, *GH* Növekedési hormon, *G* Graviditás, *P* Paritás, *c/s*: császármetszés, *y*: év

ismert és megfelelően utánkövetett volt (**7. táblázat**).

6.4.2. Várandósság során végzett magzati citogenetikai vizsgálat

A várandósgondozás a hazai irányelveknek megfelelően történt, multidiszciplináris szemlélet mellett, beleértve a szülészeti, genetikai, endokrinológiai és kardiológiai vizsgálatokat. Azokban az esetekben, ahol spontán teherbeesés következett be, a genetikai tanácsadást követően második trimeszterben amniocentézist végeztek a magzati kariotípus meghatározására. Az eredményeket a **8. táblázat** tartalmazza. Az egyik betegnél in vitro megtermékenyítésre került sor, ahol a beteg testvérétől származó petesejttel in vitro megtermékenyítés történt, és a beültetés előtti genetikai vizsgálat (PGT-A) 46,XY kariotípust mutatott ki.

Beteg	Terhességek száma	Fogantatás módja	Gesztációs hét (szülés)	Szülészeti komplikáció	Szülés módja	Születési súly	Újszülött kariotípusa	Neurológiai és egyéb társbetegségek
1	1	sp	37	IUGR, Oligohydramnion ^a	C/S	1880 g	46,XY	Élettani fejlődés
2	1	IVF (DO, lánytestvér)	39	Instabil fekvés	C/S	3520 g	46,XY	Élettani fejlődés
3	1	sp	38	IUGR, Magzati distressz	C/S	2030 g	45,X	Alacsonyövé, Kancsalság
	2	sp	24	IUGR, Oligohydramnion Magzati distressz	C/S	300 g	45,X	Somatomentális retardáció Alacsonyövé, Hypothyreosis Szemészeti eltérések
4	1	sp	36	IUGR, Magzati distressz	C/S	2360 g	46,XX	Élettani fejlődés
	2	sp	38	IUGR, Magzati distressz	C/S	2720 g	46,XY	Élettani fejlődés
	3	sp	38	IUGR, Harántfekvés	C/S	2070 g	46,XX	Élettani fejlődés

8. táblázat: Turner- szindrómás páciensek szülészeti anamnézise, az újszülöttek neurológiai kimenetele, társbetegségek

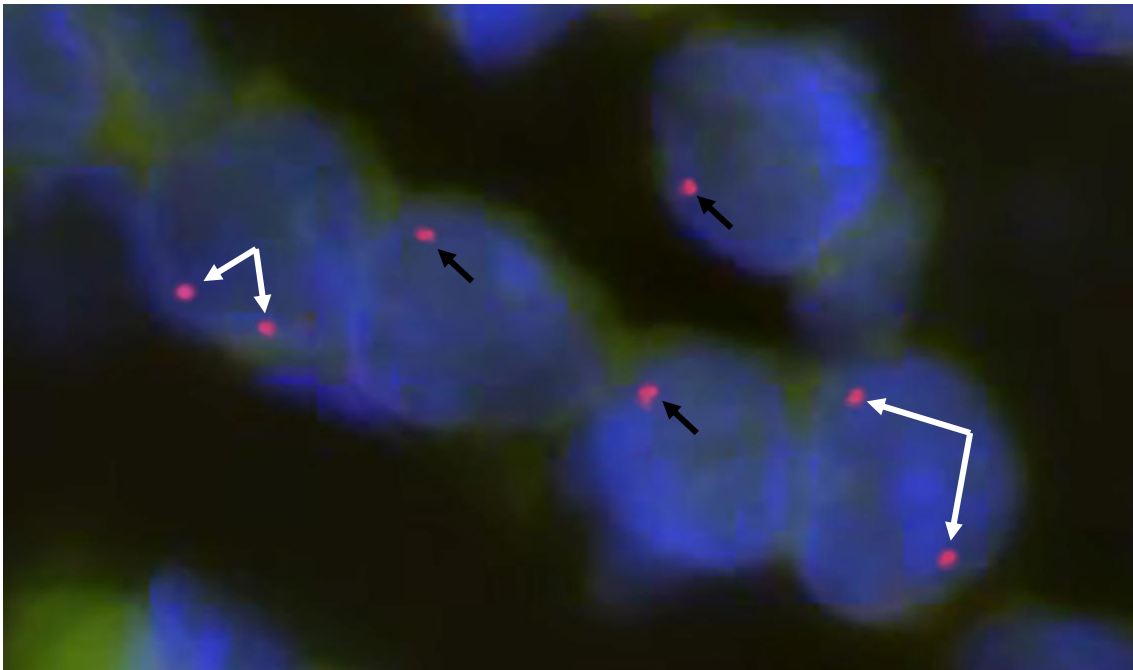
Rövidítések: *sp* spontán, *IVF* In vitro fertilizáció, *DO* donor petesejt, *IUGR* intrauterin növekedési retardáció, *C/S* császármetszés,

a, Méhlepény és köldökzsinór szövettani eredménye: negatív

6.4.3. A terhességek alatti és peripartum események

Az *1. beteg* szülészeti anamnézisének tekintve két terhesség ismert, mindkét terhesség spontán fogant, melyből egy terminusközeli szülés és egy művi terhességmegszakítás

volt. Terhesgondozása intrauterin növekedési retardáció (IUGR) és oligohydramnion miatt főként a III. trimeszterben a DE KK Szülészeti Klinika Terhespathológiai osztályon osztályos obszerváció mellett zajlott. Terhessége 37. hetében elektív császármetszést végeztünk, valamint placentarészlet és köldökzsinór minta szövettani vizsgálatát, és anyai petefészek biopszia szövettani és fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) vizsgálatát végeztük el. A szövettani vizsgálat élettani placenta és köldökzsinór szerkezetet igazolt, míg az anyai petefészek minta gazdag strómaszerkezettel bírt, (50% stróma, 50% normál petefészekszövet), valamint néhány sporadikus primordiális tüsző is azonosítható volt. A FISH vizsgálat megerősítette a petefészeksejtekben lévő mozaicizmust. A **2. ábra** a hibridizációs jelek reprezentatív képét mutatja.



2.ábra.: 1. betegnél végzett petefészek biopszia fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) vizsgálata.

Két sejt esetében 2 hibridizációs jel, míg 3 sejt esetében 1 hibridizációs jel látható.

Piros: X kromoszóma centromer hibridizációs jel. Kék: DAPI-festett sejtmag. Fehér nyíl: 2 hibridizációs jelet tartalmazó sejtmag. Fekete nyíl: 1 hibridizációs jelet tartalmazó sejtmag.

A stróma sejtek 13,2%-a 1 hibridizációs jelet, 6,8%-a pedig 2 hibridizációs jelet mutatott az X-kromoszóma centromer-specifikus FISH vizsgálat során. Az oocyták vizsgálatához azok alacsony száma, valamint morfológiailag nehéz azonosíthatósága miatt a minta nem volt kellően informatív.

A 2. beteg esetében petesejtdonációval IVF fogant terhessége 39. hetében került sor elektív császármetszésre, azonban ennek indikációját instabil fekvés adta. Magzati

distressz, intrauterin növekedési retardáció, vagy oligohydramnion nem került leírásra a várandósság során, az újszülött születési súlya a terhességi kornak megfelelő volt.

A 3. *beteg* szülészeti anamnézisében két terhesség szerepel, mindkét gyermek esetén a klasszikus 45,X kariotípus ismert, melyek már a várandósság során elvégzett citogenetikai vizsgálat során felismerésre kerültek. Első terhessége 38. hetében történt császármetszés IUGR és magzati distressz miatt. Második terhessége során extrém koraszülés következett be: a páciens terhessége 24. hetében jelentkezett a DE KK Szülészeti Klinikáján magzatmozgások hiánya miatt. A felvételi vizsgálat során súlyos IUGR és oligohydramnion volt látható. A páciens szteroid-profilaxisban részesült, de nem sokkal a szülőszobára való felvételt követően a CTG regisztrátumon súlyos fokú magzati szívhangalteratio volt látható, mely miatt sürgősségi császármetszést végeztünk. A beavatkozás során egy 300 grammos, extrém koraszülött született, így obszervációja újszülött intenzív osztályon (NICU) folytatódott. A protokoll szerinti neonatológiai ellátásnak köszönhetően általános állapota jelentős javulást mutatott, így néhány hónappal a születést követően hazabocsájtották.

A 4. *beteg* esetében összesen öt terhesség ismert, melyből két I. trimeszterbeli spontán vetélés, valamint egy kora- és két terminusközeli szülés volt. A 36. terhességi héten elvégzett sürgős császármetszés indikációját az ismert súlyos fokú IUGR és oligohydramnion mellett a CTG regisztrátumon látott súlyos magzati szívhangalteratio képezte.

6.4.4 Lepényi elégtelenség szerepe

A 3. *beteg* 1. terhességének kivételével az egyes terhességek III. trimeszterbeli obszervációja a DE KK Szülészeti Klinika Terhespathológiai osztályán, majd a DE KK Szülészeti Klinika Szülőszobáján zajlott. Az obszervációs időszak alatt rutin ultrahang, Doppler ultrahang, non stressz teszt/NST és biofizikális profil (BPP) vizsgálata történt meg. Minden terhesség esetében bizonyos súlyossági fokú IUGR, valamint oligohydramnion került leírásra, a magzati distressz az obszerváció egy bizonyos pontján szinte minden esetben megfigyelhető volt, így minden esetben császármetszést végeztünk. A 3. *beteg* esetében, 2. terhessége során szülőszobai obszervációja kezdetét követően sürgős császármetszést végeztek súlyos fokú IUGR és magzati szívhangalteratio miatt. Egy, IVF-fogant terhesség kivételével valamennyi spontán

fogant terhességben a többé-kevésbé súlyos fokú IUGR mellett placenta insufficiencia egyéb jelei, például oligohydramnion és magzati distressz CTG regisztrátumon vagy Doppler ultrahangon megnyilvánuló jelei voltak láthatóak. Az egyes esetekben elvégzett császármetszések kivétel nélkül magzati profilaktikus vagy életmentő indikáció miatt került elvégzésre. Anyai komplikációk nem fordultak elő sem a terhesség, sem a peripartum vagy a gyermekágyas időszak alatt.

6.4.5. Az utódok hosszútávú kimenetele

Ami az újszülöttkori eredményeket és a csecsemők további neurológiai fejlődését illeti, az összességében négy terhes TS-páciensünknél született hét újszülött (négy lány és három fiú) közül egy esetben ismert tartós szomatomentális retardáció miatti utógondozás. A prenatális és preimplantációs citogenetikai vizsgálat 5 utód esetében 46,XX vagy 46,XY kariotípust igazolt, két utódnál pedig 45,X kariotípust mutatott ki. Súlyos veleszületett kardiovaszkuláris vagy egyéb rendellenesség kialakulását sem pre- vagy posztnatálisan nem észlelték, és az utódok további neurológiai fejlődése egy esetet leszámítva megfelelő volt. Speciális neonatális és neurológiai komplikációk csak a 3. páciens 2. terhességéből született utód esetében fordultak elő, mely során sürgős császármetszés során egy extrém koraszülött újszülött jött világra. Az ismertetett hosszútávú szövődmények természetükből fakadóan inkább magyarázhatóak az extrém koraszülés okozta komplikációk hatásaként, mint a TS fennállásával, bár az utóbbi oki szerepe sem zárható ki és nyilván nehezen elkülöníthető a koraszülöttség okozta eltérésektől. A jelenleg 6 éves kislány szomatomentális retardáció miatt folyamatos utókezelésben részesül, ismert továbbá hypothyreosisa, szemészeti rendellenességek, valamint alacsonynövés fennállása. Szintén a 3. páciensnél, 1. terhességéből született jelenleg 14 éves gyermekénél alacsonynövés, és strabismus ismert, melyek viszont TS-asszociált eltéréseknek tekinthetők.

7. Megbeszélés

7.1. Turner- fenotípust eredményező kromoszóma eltérések

A Turner-szindróma az egyik leggyakoribb nem öröklődő és élettel összeegyeztethető genetikai rendellenesség. A második nemi kromoszóma részleges vagy teljes kiesése miatt annak egész genomra gyakorolt negatív hatása nemcsak a mentális egészségre vagy kognitív funkciókra gyakorolhat hatást, de a szív és érrendszer fejlődésére, a növekedésre és az anyagcserére, melyek mind hozzájárulnak a TS-re jellemző fenotípus jegyek és szövődmények megjelenéséhez. Eddigi ismereteink alapján az X kromoszóma rövid kar Xp22.3 pseudoautoszómális régiójában található SHOX gén eltérése valamint az alacsonynövés, és egyéb betegség-specifikus tünetek közötti összefüggés bizonyított (Bacino, 2021). A genomszintű DNS hipometilációs és hiszton-modifikációs folyamatok okozta kromoszómális instabilitás miatt létrejövő további génterációkat is azonosítottak, mint például ZFYVE9 gén mutációit, mely az aorta aneurysma és aorta dilatáció megnövekedett előfordulásáért felelhet, a CNR1 gén és az elhízás, vagy az IGFBP3 gén eltéréseit, mely a növekedésben azonosított szerepe miatt fontos (Trolle, 2016, Álvarez-Nava, 2018). Egyrészt a nemzetközi, másrészt a disszertációban ismertett új eredmények fényében egyértelmű, hogy különbséget kell tenni a kariotípusok között, minimum a mozaikosságot figyelembe véve. Mivel mozaicizmus esetén csak a sejtek bizonyos százalékában fejeződnek ki genetikai vagy epigenetikai eltérések, ez a TS specifikus fenotípus eltérések és a társbetegségek csökkent prevalenciájában is megnyilvánul (Doger, 2015, Baronio, 2017). Bár a megállapítás kézenfekvőnek tűnik, mégis, nem minden TS specifikus jellemző vagy társbetegség genetikai háttere ismert, néhány esetben ellentmondásos eredményeknek köszönhetően. Kutatásunk során mi magunk is összefüggéseket kerestünk a genetikai háttér és az egyes regisztrált jellemzők között. Vizsgálatunk különlegességét adja, hogy ezidáig TS páciensekről készített, kariotípus-fenotípus asszociációt kutató tanulmányok igen alacsony száma lelhető fel a nemzetközi irodalomban, magyar betegekre vonatkozó adatbázisról pedig nem tudunk, noha a korábbi nagy esetszámú multicentrikus vizsgálatok jelentős regionális különbségekre mutattak rá (Yesilkaya, 2015, Schoemaker, 2008, Ibrahim, 2018, Mondal, 2021, Hassanzadeh, 2005).

7.2. Életkorspecifikus jellemzők

Betegpopulációnkban a *TS diagnózisakor betöltött életkor eloszlása* alapján jelentős különbségeket találtunk mind a gyermek-, serdülő- és felnőttkori diagnózisokat tekintve. A diagnóziskori életkorok csúcspontjait illetően, az többségében 1 éves korban és a menarche várható időpontjában volt megfigyelhető, általában 11-12 éves életkorban (Yesilkaya, 2015, Stockholm, 2006). Logikusnak tűnik a látott mintázat, hiszen markáns fenotípus jegyek láthatóak az esetek túlnyomó többségében, ami a korai diagnózist segítheti, és ha ezek a fenotípusos jegyek el is maradnak, az első menstruáció elmaradása általában bizonyos reprodukív irányú kivizsgálásokat von maga után. Ez magyarázhatja a menarche átlagos kora körül ismét megszorodó diagnózisokat.

Vizsgálatunkban egyértelmű különbségeket találtunk a diagnózis felállításakor betöltött életkor szerint: korábbi diagnózis esetén a fenotípus jellemzők erőteljesebb kifejeződését tapasztaltuk, valószínűleg épp ezért történhetett meg a betegség korábbi felismerése. (2. táblázat) Ennek a későbbi ellátásra gyakorolt pozitív hatása kiemelendő, hiszen korai felismerés és megfelelő utánkövetés esetén egyes betegségek kialakulása megelőzhető, vagy már jelenlévő betegség esetén optimálisabb lehet az orvosi ellátás, ami további életminőségbeli javulást eredményez (Gravholt, 2017, Silberbach, 2018). Az érintett fiatalabb és felnőtt nőbetegek szuboptimális ellátása esetén bizonyítottan megnövekedett morbiditás és mortalitás látható, bár a TS már önmagában is fokozott mortalitással társul (Stockholm, 2006, Schoemaker, 2008, Pinsker, 2012). Viszont betegeink körében az egyes kariotípusokat külön-külön vizsgálva, egyik sem volt összefüggésben a korai, azaz 12 évesnél fiatalabb életkorban történő diagnosztizálással, a fenotípus tulajdonságok jelenléte és a korai diagnózis között erőteljesebb kapcsolat volt tapasztalható. Ennek ellenére további kérdéseket vet fel a komorbiditási összefüggések diagnóziskor betöltött életkor alapján történő vizsgálata. Egyes betegségek korszpecifikus megjelenése volt látható: korai diagnózis esetén csak 2%-ban volt jelen magas vérnyomás, szemben a késői diagnózis esetén tapasztalt 20%-os prevalenciával. Obszervációs időszakunk végére, a korai diagnózisú csoport szignifikánsan fiatalabb is volt, mint a késői diagnózisú csoport ($20,1 \pm 7,1$ vs. $32,2 \pm 9,2$ év), ami magyarázhatja az utóbbi csoportban jóval gyakoribb magas vérnyomás jelenlétet. Ugyanakkor az semmiképp sem vitatható, hogy bármely csoportot is vizsgáljuk, életkorukhoz képest magasabb arányban van jelen a betegség,

mely egyértelműen a TS okozta manifesztációnak tekinthető, amint azt más munkacsoportok is megállapították (Stochholm, 2006, Schoemaker, 2008).

7.3. Korspecifikus társbetegségek előfordulása

Míg a mitrális prolapsus előfordulása magasabb volt a korai diagnózisú csoportban (18% vs. 3%), a hepatosplenomegalia fennállását gyakrabban tapasztaltuk a későn diagnosztizált csoportban (32% vs. 4%). Vizsgálatunk alapján a mitrális prolapsus és a pitvari septum defektus volt a két leggyakoribb strukturális szívrendellenesség, a betegek 12%-12%-át érintette. A mitrális prolapsus és a korai diagnózis összefüggésére a magyarázat az ebben a csoportban előforduló hangsúlyos klinikai tünetekben fedezhető fel. Az azonban továbbra is kérdéses, hogy a többi kardiovaszkuláris eltéréssel ellentétben miért a mitrális prolapsus látható ilyen magas arányban a korábban diagnosztizált TS páciensek csoportjában. Ami a hepatosplenomegalia fokozott gyakoriságát illeti a későn diagnosztizált csoportban, feltételezhető, hogy a hosszabb ideig tartó átmeneti vagy tartós ösztrogénhiány szerepet játszhat ennek kialakulásában. Korábbi multicentrikus tanulmányok alapján az emelkedett májenzimek valamint cirrhosis ötszörös prevalenciája látható a TS páciensek körében. Saját betegpopulációnkban a teljes kohorsz 16%-ában tapasztaltuk ennek fennállását, legtöbb esetben már steatosis együttes jelenlétével (Roulot, 2013, Wojcik, 2019). Összehasonlításképpen, ez az USA átlag felnőtt lakosságának csupán 1-2%-ánál fordul elő (Chronic Liver Disease, CDC). Ismert továbbá a túlsúly gyakoribb előfordulása TS esetén (betegeink 22%-ánál tapasztaltuk), azonban meglepő módon TS betegek esetében ezidáig nem találtak szignifikáns eltérést a májenzim szintekben, összehasonlítva a normál testsúlyú betegekkel (Rohani, 2017). Jelenlegi álláspont szerint inkább azt feltételezik, hogy kisebb góccokban lévő strukturális rendellenességek lehetnek az eltérések kiindulópontjai, melyek végsősoron nodularis regeneratív hiperplázia (NRH) vagy multiplex fokális nodularis hiperplázia (FNH), később pedig cirrhosis kialakulását eredményezik (Roulot, 2013, Calanchini, 2018). A legfrissebb tanulmányok az ösztrogén TS-ben kifejtett pozitív hatásait bizonyítják: az eredmények alapján csökkent a máj zsírraktározását, és gátolja az inzulin indukálta jelátviteli folyamatokat a májban (Wojcik, 2019). Az eredmények alapján Turner-szindrómás betegeknél strukturális májeltérések esetén alkalmazott ösztrogénpótlás javította a májfunkciós értékeket. Az eredmény felhívja a figyelmet azonban arra is, hogy a késői diagnózisú csoportban, ahol alapvetően is magasabb arányban láttuk a

hepatosplenomegalia előfordulását, a később megkezdett ösztrogénpótlás annak szignifikánsan gyakoribb megjelenéséhez vezethet. Nem meglepő módon, a TS-asszociált fenotípus jellemzők és társbetegségek előfordulási gyakorisága betegpopulációnkban magasabb volt, mint az átlagpopulációban (2. táblázat).

7.4. Kariotípus-eltérések okozta fenotípus jellemzők

A kariotípusok megoszlása (1. táblázat) is összhangban van a nagyobb kohorszok eredményeivel: a klasszikus 45,X kariotípus volt a leggyakoribb; az esetek kétharmadában számbeli eltérések, a fennmaradó egyharmadban pedig mozaik kariotípusok voltak láthatóak (Bakalov, 2009, Yesilkaya, 1015, Cameron-Pimblett, 2017, Stockholm, 2006, Schoemaker, 2008). Összehasonlítva a nem mozaik és a mozaik kariotípusú betegeket, néhány jellemző, mint az alacsonynövés, pterygium colli, vagy hypertrichosis szignifikánsan gyakoribb előfordulása látható a nem mozaik csoportban (2. táblázat). Ezen TS-specifikus fenotípus eltérések magasabb előfordulási aránya a nagyobb mértékű penetrációnak köszönhető, és alátámasztja azt a kutatás elején megfogalmazott alapfelvetésünket, mely szerint a klasszikus kariotípusú betegcsoport a többi TS egyéntől külön vizsgálendő (3. táblázat). Az elemzett kísérőbetegségek közül egyik sem bizonyult gyakoribbnak a nem mozaik kariotípusban, mint a mozaik kariotípusban, vagy a 45,X kariotípus és az egyéb kariotípusok összehasonlítása esetén. 45,X/46,XX mozaik esetek és egyéb kariotípusok összehasonlítása esetén a magas vérnyomás fokozott kockázata volt látható (OR 7,75). Bár a különböző kariotípusok részletes összehasonlító elemzését korlátozta a kisebb esetszám, az Xq izokromozómát (4. táblázat) és az X-ringkromozómát (5. táblázat) tartalmazó kariotípusokat esetszámuk alapján külön is elemezni tudtuk. Az egyetlen regisztrált de fontos különbség az Xq izokromozóma esetén magasabb előfordulást mutató cöliákia volt (28% vs. 3% az i(Xq) kromozómát nem tartalmazó csoportban, OR: 13,2). Az Xq- és Xp-karon lévő génkópiák eltérő száma döntő fontosságúnak tűnik egyes kariotípus-fenotípus asszociációkban, ez alapján logikusnak tűnt megvizsgálni az Xq-gének kiesése esetén esetlegesen jelentkező eltéréseket klasszikus 45,X kariotípus esetén, összehasonlítva az Xq-gének fokozott jelenlétével a 46,Xi(Xq) izokromozóma esetén (Bakalov, 2009). Eredményeink alapján társbetegségek előfordulását tekintve nem találtunk szignifikáns eltérést (4. táblázat). Egy adott kariotípus és egy vagy több Turner-szindrómára jellegzetes fenotípus jellemző vagy

társbetegség közötti közvetlen összefüggés meghatározására több munkacsoport is kísérletet tett (Bakalov, 2009, Yesilkaya, 2015, Cameron-Pimblett, 2017, Stochholm, 2006, Schoemaker, 2008, Al Alwan, 2014, Ibrahim, 2018, Mondal, 2021, Noordman, 2018, Hassanzadeh, 2005). Mivel a ritka kariotípusok még a nagy országos elemzésekben is viszonylag kis esetszámban vannak jelen, nem mindig lehetséges kariotípus-specifikus epidemiológiai következtetéseket levonni. Ebből kifolyólag ezekben az elemzésekben gyakran statisztikai okból a ritka kariotípusokat összevonják, így gyűjtőnéven „mozaik”, vagy „Xq izokromoszómát tartalmazó” csoportokat létrehozva, ahogy mi is eljártunk vizsgálatunk során. Egyrészt ez a típusú kategorizálás a betegek rizikócsoportokba történő besorolását segítheti, másrészt viszont ellentmondásos eredmények születhetnek, hiszen e csoportokban nem minden szempontból azonos betegek szerepelnek a különböző vizsgálatokban az eltérő kariotípus-összetétel miatt. Tovább növeli az eredmények diverzitását az egyes földrajzi területeken eltérő társbetegség-prevalencia és az egyes nemzeti szűrési stratégiák jellegzetességei, a nemzetközi guideline nem-azonos módon történő követése. Megvizsgálva az egyéb nemzetközi kohorszok eredményeit, többek között a 45,X/46,XX és 45,X/46,X,i(Xq) mozaik kariotípusok és hypothyreosis közötti szoros kariotípus-fenotípus korrelációt írták le (Hassanzadeh, 2005). Ezen kívül 45,X kariotípus és Xq izokromoszóma esetén előforduló fokozott mortalitási rátáról is beszámoltak (Stochholm, 2006), míg a 45,X/46,XX kariotípus esetében tapasztalták a legkevesebb társbetegség előfordulását. A Xq izokromoszóma más tanulmányok tekintetében viszont a kardiovaszkuláris betegségeket tekintve protektív faktornak bizonyult (kevesebb bicuspidalis billentyű insufficiencia, csökkent aorta átmérő index), valamint kisebb arányban fordult elő hallásvesztés és hypothyreosis ezen kariotípus mellett (Cameron-Pimblett, 2017). A 45,X/46,XY mozaicizmus esetében kisebb arányban fordult elő az alacsonynövés, a hallásvesztés, vagy a hypothyreosis (Cameron-Pimblett, 2017). Az X-ringkromoszóma esetében a metabolikus szindróma magas előfordulási rátáját találták (emelkedett HbA1c, GGT, magas vérnyomás), azonban nagyobb arányban volt jelen alacsonynövés (Cameron-Pimblett, 2017, Calanchini, 2018). Más tanulmányok pedig a 45,X klasszikus kariotípus esetén írtak a metabolikus szindróma, és úgynevezett atherogén profil fokozott jelenlétéről (Calcaterra, 2014). Az Xq izokromoszóma a 45,X kariotípussal összehasonlítva fokozott diabetes mellitus kockázattal társult (Bakalov, 2009). A felsoroltak alapján az egyértelműen látható, hogy

nagyon nehéz konszenzust találni a közölt eredmények között, mely minden bizonnyal a korábban említett alacsony alcsoport-létszámok miatt van így. Az irodalmi adatok tükrében azonban eredményeink felvetik néhány újszerű összefüggés lehetőségét: a nem mozaik kariotípus és különösen a 45,X kariotípus esetében alacsonynövés, hipertrichosis és pterygium colli emelkedett előfordulásával kell számolni, a 45,X/46,XX kariotípus esetén magas vérnyomás, az Xq izokromoszóma jelenlétével pedig a cöliákia fokozott kockázata látható. Bármely mértékű is legyen a betegség manifesztációja, a nemzetközi eredmények is azt támasztják alá, hogy kariotípustól függően javasolt a TS betegekre specializált kezelési és utánkövetési stratégiák követése (Tuke, 2019).

7.5. A placenta insufficiencia jelentősége

Bár a POI a TS egyik vezető eltérése lehet, ennek ellenére spontán teherbeesés lehetősége, bár kisebb arányban, de fennáll. Azonban ez spontán menarche vagy mozaicizmus esetén valószínűbb (Calanchini, 2020, Bryman, 2011, Cauldwell, 2022, Mavridi, 2018). A spontán fogamzások aránya saját TS-betegeink körében 5,3% volt, mely hasonlóan bizonyult a Bernard és munkacsoportja által közölt (5,6%), és más tanulmányokban közölt eredményekhez, mely összességében az irodalom alapján 1,3% és 5,6% között mozog (Bernard, 2016). Adataink alapján látható volt, hogy három páciensünk esetében a spontán teherbeesést spontán menarche előzte meg, és szabálytalan menstruációs ciklusok voltak jellemzők. Két páciensnél mozaik kariotípus, míg egy esetben klasszikus 45,X kariotípus volt látható. Korábbi tanulmányok szerint a TS-terhességekben spontán fogamzás mellett a spontán vetélések gyakoribb előfordulása is kimutatható. Ennek egyik fő oka lehet a magzati kromoszóma rendellenességek megnövekedett aránya, de a társuló anyai autoimmun betegségek vagy alacsony ösztrogénszint okozta állapotok is kedvezőtlenül befolyásolhatják a szülészeti kimenetelt (Bernard, 2016, Calanchini, 2020, Ramage, 2020). Eseteinkben kilenc spontán teherbeesésből két esetben fordult elő spontán vetélés (22,2%), mely arány hasonló értéket mutatott az átlagpopulációban jelentett 20-25%-os arányhoz képest, és valamivel alacsonyabb volt, mint a fent említett francia kohorszban látott előfordulási arány (30,8%) (Bernard, 2016). Azonban nem biztos, hogy minden első trimeszteri vetélés kellően dokumentált, hiszen e páciensek esetében ha jelentkezik is menstruáció, ciklusaik többségében szabálytalanok. Eseteink alacsony száma jelenleg még nem teszi lehetővé, hogy biztos hosszútávú következtetéseket vonjunk le. A TS páciensek IVF-fogant terhességeiről több nemzetközi

tanulmány is született, de a spontán fogantatás és szülészeti komplikációkkal való kapcsolatuk kevésbé dokumentált, így könnyen szummázható a témával foglalkozó külföldi megjelenések száma (Marqui, 2018). Persze egy-egy nagyobb volumenű kohorsz adatai fellelhetőek, de ezek száma nem haladja meg a négyet (Bernard, 2016, Bryman, 2011, Alves, 2013, Hadnott, 2011). A legnagyobb esetszámú kohorszban Bernard és munkatársai közel 500 TS páciens fertilitási adataival foglalkoznak, tanulmányuk rendkívül fontos mérföldkő a Turner-szindróma és várandósgondozás tekintetében. Azt viszont fontos megemlíteni, hogy a tanulmányok többsége nem számol be olyan releváns tényezőkről, mint például placenta insufficiencia, IUGR, magzati distressz és a terminus közelben végzett császármetszés, melyek egytől egyig befolyásolják a TS páciensek várandósgondozási tervét és a terhességeik kimenetelét – többek között ennek a hiányosságnak a pótlására tesz kísérletet kutatásunk is (Calanchini, 2020, Ramage, 2020, Cauldwell, 2022). Az átlagosnál kisebb születési súly gyakorta említett TS-asszociált eltérés, de az, hogy mindez placentalis elégtelenségből fakad vagy genetikailag predesztinált a kromoszóma rendellenesség miatt, nem egyértelműen alátámasztott. Tudomásunk szerint nem végeztek még olyan vizsgálatot, mely során spontán és ART módszerével fogant TS páciensek terhességét elemezték volna, ismerve az anyai és magzati kariotípust, valamint melyben anyai petefészekbiopsia és magzati köldökzsinórminta szövettani és FISH vizsgálatát végezték volna el. Tekintve, hogy minden terhesség esetében látható volt a placenta insufficiencia bizonyos fokú jelenléte, így a terhességgel kapcsolatos vizsgálataink fókuszába ez került, Kutatásunk más szempontból új eredményekkel szolgált: ez az egyik első tanulmány, mely anyai és az utód kariotípusát is jegyzi, valamint az utód rövid- és hosszútávú kimenetelét is közli. Megfigyeléseink alapján azt a megállapítást tehetjük, miszerint a TS-asszociált spontán fogant terhességek során normál magzati kariotípus esetén éppúgy megfigyelhető súlyos fokú placenta insufficiencia, mely markáns következményeket vonhat maga után a magzatot tekintve. Turner-szindróma esetén akár az 50%-os előfordulási arányt is meghaladhatja a veleszületett szívfejlődési rendellenességek jelenléte. Attól függően, milyen típusú és súlyosságú a várandósnál fennálló rendellenesség, a terhesség során akár életveszélyes szövődmények is felléphetnek, mint például az aorta aneurysma vagy dilatáció okozta aorta disszekció (Karnis, 2012, Cauldwell, 2022, Bondy, 2007). Bár viszonylag magas arányban vannak jelen ezek az eltérések, a mi betegeinket tekintve nem

regisztráltunk súlyos kardiovaszkuláris szövödményeket, noha a négyből három esetben enyhe fokú kardiovaszkuláris eltérés miatt szoros obszervációra került sor.

7.6. Turner- szindróma és IUGR kapcsolata

Az intrauterin növekedési retardáció TS pácienseink minden spontán terhességében jelen volt. Placenta insufficiencia esetén oligohydramnion és magzati distressz is látható volt, és mint láthattuk, ezek fennállása kivétel nélkül a császármetszés vezető indikációja volt. Az közismert, hogy a terhességi magas vérnyomás, a placenta insufficientia, a magzati distressz és a koraszülés között szoros korreláció látható, így magától értetődő lehetne, hogy a magas vérnyomás mint gyakori TS-asszociált társbetegség tovább katalizálja a fent leírt folyamatot (Ramage, 2020, Cauldwell, 2022). Azonban az IUGR kialakulását más oki tényezőre kell visszavezetni, hisz betegeinket vizsgálva, a 4. betegnél tapasztalt esszenciális hipertóniát leszámítva egyik esetben sem volt jelen magas vérnyomás vagy preeclampsia. Feltételezhető, hogy az aneuploidián kívül egyéb genetikai eltérések befolyásolják a lepényi elégtelenség kialakulását. Az X-kromoszóma rövid karjának terminális részén található pszeudoautoszomális, ezen belül is a PAR1 régió hipometilációja miatt, az X-kromoszóma inaktivációs folyamatok hatása kevésbé érvényesül, így a régióban található gének, köztük a jelenlegi tudásunk szerint egyik legnagyobb jelentőségű SHOX gén expresszió mértéke is eltérést mutat. Egyes tanulmányok alapján az IUGR előfordulása szignifikánsan magasabb volt azoknál a betegeknél, akiknél az egyik génekópia hiányzott, mely alapján feltételezhetjük a gén nemcsak születés utáni növekedést, hanem a méhen belüli növekedést befolyásoló szerepét is (Ogata, 1995, Yaegashi, 2000). Az anyai társbetegségek széles spektruma mellett a lepényi elégtelenség hozzájárul az IUGR állapotához, mely eseteink alapján minden alkalommal megfigyelhető volt spontán terhesség esetén, és mely a magzati kariotípustól függetlenül jelen volt. Érdekes módon az egyetlen normális súlyú újszülött petesejt-donációval, IVF-fogant. Jövőbeli kutatásokkal a folyamatsor genetikai és immunológiai irányú vizsgálata további eredményeket hozhat, és felfedheti annak akár immunotolerancián alapuló háttérét is. Mindazonáltal szövettanilag egyértelmű eltérést nem sikerült azonosítani az 1. betegnél végzett köldökzsinór és a placenta vizsgálata során.

7.7. Petefészek-mozaicizmus

Az 1. beteg esetében a császármetszés során anyai petefészekbiopsziát végeztünk, majd szövettani és FISH vizsgálatot végeztünk. Eredménye az ovarialis stroma sejtek mozaicizmusát mutatta ki, összhangban azzal, amit korábban a perifériás limfocitákból diagnosztizáltak a páciens esetében. Ezenkívül a szövettan kóros mértékű petefészekstroma struktúrát mutatott ki, kis számú primordiális tüszővel, mely a POI egyértelmű fennállását támasztja alá, de még ez a szerkezeti eltérés sem akadályozta meg a spontán fogamzás létrejöttét. A petefészekben lévő mozaicizmus megmagyarázza a nem mozaik kariotípusú Turner-szindrómás páciensek megváltozott reprodukív potenciálját, nem beszélve arról, hogy a petefészekben lévő reziduális sejtek kariotípusa eltérhet a szervezet egyéb pontjain lévő sejtek kariotípusától (Nadesapillai, 2021). A csak részben végbemenő follicularis atresia mellett a petefészek egyéni mozaicizmusa teheti lehetővé a spontán fogamzás létrejöttét akár klasszikus Turner-szindróma fennállása esetén is (Jeve, 2019). A petefészek-mozaicizmus ismerete számos információval szolgálhat a későbbi termékenységi potenciál becslését tekintve. Az idő előtti follicularis atresia kialakulása miatt, további lehetőségként a petesejtek vagy petefészekszövet kinyerése és krioprezervációja is felmerülhet (Ye, 2020), azonban ez az opció TS páciensek esetében jelenleg hazai szinten nem engedélyezett, bár más országokban már kísérletesen elérhető.

7.8. Az utódok kariotípusa

Megfigyeléseink alapján a spontán fogant magzatok kariotípusa az 1. és 4. mozaik kariotípusú páciensek esetében, valamint az IVF-fogant magzat kariotípusa a 2. nem mozaik kariotípusú páciens esetében normális volt, viszont, a 3. beteg (45,X) spontán fogant terhességei esetében mindkét magzatnál 45,X kariotípust diagnosztizáltak az amniocentesis során vett magzatvízmintákból. Bernard és munkatársai 17 spontán TS terhességből származó újszülöttről 11 utód kariotípusát határozták meg, ebből 2 TS-kariotípust azonosítottak. (Bernard, 2016) Fontos tehát kiemelni, hogy mind az anyai, mind a prenatális magzati kariotipizálás fontos a prognózis előrejelzésében. Adataink ugyanakkor azt is megmutatták, hogy a hosszú távú kimenetel a legtöbb esetben kedvező lehet az anyai vagy magzati Turner- szindróma, illetve az IUGR jelenléte ellenére is. Sőt, a csecsemők hosszú távú neurológiai fejlődésében a szülés körülményei, a koraszülöttség mértéke és a születési súly legalább olyan fontos szerepet játszottak, mint a genetikai betegség jelenléte. Az egyetlen eset, amely súlyos hosszú távú szövődeményekkel társult,

a korábban bemutatott 300 g-os, 24. terhességi hétre született rendkívül alacsony születési súlyú extrém koraszülött volt.

8. Összefoglalás

Vizsgálataink több szempontból is új eredményeket tudnak felmutatni: hazai szinten egyedülálló módon sikerült elemezni egy 75 páciensből álló kohorszt közel 50 szempont alapján, amely a magyar Turner-szindrómás betegpopuláció jellemzőit sorakoztatja fel. Magyarországon első alkalommal sikerült ilyen nagy esetszámú Turner szindrómás kohorsz kariotípus-fenotípus asszociációit megvizsgálni. Többek között megvizsgáltuk a diagnóziskor betöltött életkor szerepét, a klasszikus TS-specifikus fizikai jellemzők és társbetegségek gyakoriságát, ezek összefüggéseit az egyes kariotípusokkal, valamint az asszociációk erősségét. Külön említést érdemel az alacsonynövés, pterygium colli, és hipertrichosis nem mozaik csoportban látott szignifikánsan gyakoribb előfordulása. Továbbá izokromoszóma fennállása esetén a cöliákia magasabb előfordulási aránya volt látható, míg 45,X/46,XX kariotípus esetében a magas vérnyomás jelenléte volt kiemelhető. A 12 éves kor előtt diagnosztizált csoportban az alacsonynövés és a GH-kezelés alkalmazási aránya, az emlő malformáció, a lapos arcprofil vagy a mitrális prolapsus nagyobb arányú jelenlétével járt együtt, míg a későbbi életkorban diagnosztizáltaknál gyakoribb volt a magas vérnyomás és a hepatosplenomegália. Ezek az eredmények lehetővé teszik célzott szűrővizsgálatok alkalmazását a TS kariotípusától és a diagnózis felállításának idejétől függően egyes jellegzetességek és társbetegségek tekintetében.

Vizsgálatunk szintén egyedi módon vizsgálta a Turner szindrómás betegek fertilitási mutatóit, eredményeink a spontán fogantatás és spontán vetélés tekintetében a nemzetközi tapasztalatoknak megfelelt. Eredményeink egyértelműen felhívják a figyelmet arra, hogy a TS páciensek várandóssága magas rizikójú csoportba sorolandó, így várandósgondozásuk különös figyelmet igényel. Várandós eseteink elemzése rámutatott arra, hogy a méhen belüli növekedési retardációt okozó placentáris insufficiencia akkor is előfordulhat, ha a magzat kariotípusa normális, és ha a fogamzás előtt vagy a terhesség alatt nem áll fenn anyai kísérőbetegség. Bár a TS-betegek multidiszciplináris teamjének tagja kell legyen kardiológus és endokrinológus, a szülészeknek különösen figyelniük kell a magzati veszélyállapot esetleges fennállására, melynek eredményeink alapján láthatóan domináló a jelenléte. Ha az extrém koraszülöttség és a peripartum szövődmények elkerülhetők, a csecsemők hosszú távú kimenetele várhatóan rendkívül kedvező.

Summary

Our studies can show new results in several aspects: we have analysed a cohort of 75 patients, based on nearly 50 criteria, which summarises the characteristics of the Hungarian Turner syndrome patient population. For the first time in Hungary, karyotype-phenotype associations of this large cohort of Turner syndrome cases were investigated. Among other things, we investigated the role of age at diagnosis, the prevalence of classic TS-specific physical characteristics and comorbidities, their associations with individual karyotypes, and the strength of associations. Noteworthy is the significantly higher prevalence of short stature, pterygium colli, and hypertrichosis seen in the non-mosaic group. Furthermore, a higher prevalence of celiac disease was seen in the presence of isochromosome, while the presence of hypertension was highlighted in karyotype 45,X/46,XX. In the group diagnosed before the age of 12 years, the presence of short stature and the use of GH treatment was associated with a higher rate of breast malformation, flat face or mitral prolapse, while those diagnosed at older age had a higher prevalence of hypertension and hepatosplenomegaly. These results allow the use of targeted screening for specific features and comorbidities depending on the karyotype of TS and the time of diagnosis.

Our study also uniquely investigated fertility outcomes in patients with Turner syndrome, and our results correlated with international experience in terms of spontaneous conception and spontaneous abortion. Our results clearly highlight that the pregnancy of TS patients should be considered a high-risk group and their pregnancy care requires special attention. The analysis of our pregnant cases showed that placental insufficiency causing intrauterine growth retardation can occur even if the karyotype of the fetus is normal and if there is no maternal comorbidity before or during conception. Although the multidisciplinary team for patients with TS including a cardiologist and an endocrinologist, obstetricians should be particularly alert to the possible presence of fetal distress, which our results suggests to be predominant. If extreme prematurity and peripartum complications can be avoided, the long-term outcome of the infants is expected to be very favourable.

9. Irodalomjegyzék

1. **van den Hoven** A.T. Roos-Hesselink J.W., Timmermans J. Aneurysms-Osteoarthritis Syndrome. Turner- Syndrome. Elsevier, 2017, eBook ISBN: 9780128027110
2. **Sybert** VP, McCauley E. Turner-'s syndrome. *N Engl J Med.* 2004 Sep 16;351(12):1227-38.
3. **Witchel** SF. Disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Apr;48:90-102.
4. **Gomez-Lobo** V, Amies Oelschlager AM; North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology. Disorders of Sexual Development in Adult Women. *Obstet Gynecol.* 2016 Nov;128(5):1162-1173.
5. **Gravholt** CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, Hjerrild BE, Ledet T, Djurhuus CB, Sylven L, Baandrup U, Kristensen BO, Christiansen JS. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young.* 2006; 16: 430–436.
6. **Hanew** K, Tanaka T, Horikawa R, Hasegawa T, Yokoya S. Prevalence of diverse complications and its association with karyotypes in Japanese adult women with Turner-syndrome-a questionnaire survey by the Foundation for Growth Science. *Endocr J.* 2018 May 28;65(5):509-519.
7. **Bakalov** VK, Cheng C, Zhou J, Bondy CA. X-chromosome gene dosage and the risk of diabetes in Turner- syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3289-96.
8. **Yeşilkaya** E, Bereket A, Darendeliler F, Baş F et al. Turner- syndrome and associated problems in Turkish children: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015 Mar;7(1):27-36.
9. **Cameron-Pimblett** A, La Rosa C, King TFJ, Davies MC, Conway GS. The Turner- syndrome life course project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Nov;87(5):532-538.
10. **C.A. Bacino** et al. Sex chromosome abnormalities. Available from <https://www.uptodate.com/contents/sex-chromosome-abnormalities>. Accessed January 2021.
11. **European** Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J et al. ESHRE Guideline: management of

- women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016 May;31(5):926-37.
12. **Culen C**, Ertl DA, Schubert K, Bartha-Doering L, Haeusler G. Care of girls and women with Turner- syndrome: beyond growth and hormones. *Endocr Connect.* 2017 May;6(4):R39-R51.
 13. **Shah S**, Nguyen HH, Vincent AJ. Care of the adult woman with Turner- syndrome. *Climacteric.* 2018 Oct;21(5):428-436.
 14. **Gravholt CH**, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM et al. International Turner-Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner- syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner- Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017 Sep;177(3):G1-G70.
 15. **Álvarez-Nava F**, Lanes R. Epigenetics in Turner- syndrome. *Clin Epigenetics.* 2018 Apr 6;10:45.
 16. **Trolle C**, Nielsen MM, Skakkebak A, Lamy P et al. Widespread DNA hypomethylation and differential gene expression in Turner- syndrome. *Sci Rep.* 2016 Sep 30;6:34220.
 17. **Doğer E**, Çakıroğlu Y, Ceylan Y, Ulak E et al. Reproductive and obstetric outcomes in mosaic Turner-'s Syndrome: a cross-sectional study and review of the literature. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015 Jun 10;13:59.
 18. **Baronio F**, Mazzanti L, Girtler Y, Tamburrino F et al. The Influence of GH Treatment on Glucose Homeostasis in Girls With Turner- Syndrome: A 7-Year Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Mar 1;102(3):878-883.
 19. **Stochholm K**, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner- syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Oct;91(10):3897-902.
 20. **Schoemaker MJ**, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA; United Kingdom Clinical Cytogenetics Group. Mortality in women with Turner- syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;93(12):4735-42.
 21. **Silberbach M**, Roos-Hesselink JW, Andersen NH, Braverman AC et al. American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Genomic and Precision Medicine; and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardiovascular Health in

- Turner- Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2018 Oct;11(10):e000048.
22. **Pinsker** JE. Clinical review: Turner- syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun;97(6):E994-1003.
 23. **Roulot** D. Liver involvement in Turner- syndrome. *Liver Int*. 2013 Jan;33(1):24-30.
 24. **Wójcik** M, Ruszała A, Januś D, Starzyk JB. Liver Biochemical Abnormalities in Adolescent Patients with Turner- Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019 Nov 22;11(4):395-399.
 25. **Chronic** Liver Disease and Cirrhosis. Data are for the U.S. National Center for Health Statistics, CDC Available from https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/sosmap/liver_disease_mortality/liver_disease.htm
 26. Al **Alwan** I, M K, Amir 1st, et l. Turner- Syndrome Genotype and phenotype and their effect on presenting features and timing of Diagnosis. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2014 Apr;8(2):195-202.
 27. **Ibrahim** MN, Laghari TM, Hanif MI, Khoso ZA et al. Comparison of Classical and Non-Classical Turner- Syndrome at NICH Karachi. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018 Nov;28(11):840-843.
 28. **Mondal** S, Bhattacharjee R, Chowdhury S, Mukhopadhyay S. Karyotype-Phenotype Correlation in Turner- Syndrome at a Single Center in Eastern India. *Indian Pediatr*. 2021 Jan 15;58(1):34-37.
 29. **Noordman** I, Duijnhouwer A, Kapusta L, Kempers M et al. Phenotype in girls and women with Turner- syndrome: Association between dysmorphic features, karyotype and cardio-aortic malformations. *Eur J Med Genet*. 2018 Jun;61(6):301-306.
 30. M. **Hassanzadeh** Nazarabadi, S.A. Seyyedi, R. Aboutorabi 1: Effects of Karyotype Variations on Phenotype of Patients with Turner- Syndrome *Iran J Med Sci* December 2005; Vol 30 No 4.
 31. **Bernard**, V., et al., Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner- syndrome. *Hum Reprod*, 2016. 31(4): p. 782-8.
 32. **Calanchini**, M., et al., Fertility issues and pregnancy outcomes in Turner- syndrome. *Fertil*

- Steril, 2020. 114(1): p. 144-154.
33. **Oktay, K.**, et al., Fertility Preservation in Women with Turner- Syndrome: A Comprehensive Review and Practical Guidelines. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2016. 29(5): p. 409-416.
 34. **Czyzyk, A.**, et al., Pregnancy after oocyte donation in 45, X Turner- syndrome women, complicated by gestational diabetes and polyhydramnios. Case report and mini-review of literature. *Gynecol Endocrinol*, 2016. 32(8): p. 609-611.
 35. **Karnis, M.F.**, Fertility, pregnancy, and medical management of Turner- syndrome in the reproductive years. *Fertil Steril*, 2012. 98(4): p. 787-91.
 36. **Ramage, K.**, et al., Maternal, pregnancy, and neonatal outcomes for women with Turner-syndrome. *Birth Defects Res*, 2020. 112(14): p. 1067-1073.
 37. **European Society for Human, R.**, et al., ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*, 2016. 31(5): p. 926-37.
 38. **Bouet, P.E.**, et al., Fertility and Pregnancy in Turner- Syndrome. *J Obstet Gynaecol Can*, 2016. 38(8): p. 712-8.
 39. **Donadille, B.**, V. Bernard, and S. Christin-Maitre, How can we make pregnancy safe for women with Turner- syndrome? *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2019. 181(1): p. 100-107.
 40. **Grewal, J.**, et al., Cardiovascular outcomes of pregnancy in Turner- syndrome. *Heart*, 2021. 107(1): p. 61-66.
 41. **Obata, S.**, et al., Current situation and outcomes of pregnancy in women with Turner-syndrome in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020. 46(9): p. 1728-1734.
 42. **Bryman, I.**, et al., Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner- syndrome. *Fertil Steril*, 2011. 95(8): p. 2507-10.
 43. **Cauldwell, M.**, et al., Pregnancies in women with Turner- syndrome: a retrospective multicentre UK study. *BJOG*, 2022. 129(5): p. 796-803.
 44. **Marqui:**, A.B.T.d., Turner- syndrome and spontaneous pregnancy. *J Bras Patol Med Lab*. 2018 Dec; 54(6): 387-392.
 45. **Decree No. 26/2014. (IV. 8.)** of the Ministry of Human Capacities about Pregnancy Care in

- Hungary. (26/2014. (IV. 8.) EMMI rendelet a várandósgondozásról.) Available from: <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=a1400026.emm> [accessed: March 7, 2021]. [Hungarian]. .
46. **Mavridi**, A., et al., A Spontaneous Pregnancy in a Patient with Turner- Syndrome with 45,X/47,XXX Mosaicism: A Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2018. 31(6): p. 651-654.
 47. **Alves**, M., et al., [Gonadal function in Turner- syndrome]. *Acta Med Port*, 2013. 26(6): p. 655-63.
 48. **Hadnott**, T.N., et al., Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner- syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience. *Fertil Steril*, 2011. 95(7): p. 2251-6.
 49. **Haverkamp**, F., et al., Risk analyses for the cognitive phenotype in Turner-'s syndrome: evidence of familial influence as a decisive factor. *J Child Neurol*, 2004. 19(3): p. 183-90.
 50. **Ogata**, T. and N. Matsuo, Turner- syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet*, 1995. 95(6): p. 607-29.
 51. **Yaegashi**, N., et al., Association of intrauterine growth retardation with monosomy of the terminal segment of the short arm of the X chromosome in patients with Turner-'s syndrome. *Gynecol Obstet Invest*, 2000. 50(4): p. 237-41.
 52. **Nadesapillai**, S., et al., Why are some patients with 45,X Turner- syndrome fertile? A young girl with classical 45,X Turner- syndrome and a cryptic mosaicism in the ovary. *Fertil Steril*, 2021. 115(5): p. 1280-1287.
 53. **Jeve**, Y.B., T. Gelbaya, and M. Fatum, Time to consider ovarian tissue cryopreservation for girls with Turner-'s syndrome: an opinion paper. *Hum Reprod Open*, 2019. 2019(3): p. hoz016.
 54. **Ye**, M., et al., Progress in Fertility Preservation Strategies in Turner- Syndrome. *Front Med (Lausanne)*, 2020. 7: p. 3.
 55. **Rohani**, F., Golgiri, F., Alaei, M. R., Karimi, M., Nikraftar, P., & Bozorgmehr, R. (2017).

- Relationship Between Obesity and Liver Enzymes Levels in Turner-'s Syndrome. *Gastroenterology research*, 10(1), 28–32.
56. **Farquhar**, M., Jacobson, M., Braun, C. et al. (2020). Medical and gynecological comorbidities in adult women with Turner- syndrome: our multidisciplinary clinic experience. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, 23(1), 32–37.
 57. **Calanchini**, M., Moolla, A., Tomlinson, J. W. et al. (2018). Liver biochemical abnormalities in Turner- syndrome: A comprehensive characterization of an adult population. *Clinical endocrinology*, 89(5), 667–676.
 58. **Allybocus**, Z. A., Wang, C., Shi, H., & Wu, Q. (2018). Endocrinopathies and cardiopathies in patients with Turner- syndrome. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, 21(6), 536–541
 59. **Bondy**, C. A., & Turner- Syndrome Study Group (2007). Care of girls and women with Turner- syndrome: a guideline of the Turner- Syndrome Study Group. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92(1), 10–25
 60. **Calcaterra**, V., Brambilla, P., Maffè, G. C. et al (2014). Metabolic syndrome in Turner- syndrome and relation between body composition and clinical, genetic, and ultrasonographic characteristics. *Metabolic syndrome and related disorders*, 12(3), 159–164.
 61. **Tuke**, M. A., Ruth, K. S., Wood, A. R., et al. (2019). Mosaic Turner- syndrome shows reduced penetrance in an adult population study. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 21(4), 877–886.
 62. **Lucaccioni**, L., Wong, S. C., Smyth, A., Lyall, H., et al. (2015). Turner- syndrome--issues to consider for transition to adulthood. *British medical bulletin*, 113(1), 45–58.
 63. **Mila**, M., Alvarez-Mora, M. I., Madrigal, I., & Rodriguez-Revenga, L. (2018). Fragile X syndrome: An overview and update of the FMR1 gene. *Clinical genetics*, 93(2), 197–205.
 64. **Luborsky** JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro. N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reproduction*. (2003) 18:199–206.
 65. **Golezar** S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric: J Int*

Menopause Society. (2019) 22:403–11.

66. **Federici S**, Rossetti R, Moleri S, Munari EV, Frixou M, Bonomi M, Persani L. Primary ovarian insufficiency: update on clinical and genetic findings. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Sep 26;15:1464803.

10. Az értékezés alapjául szolgáló és egyéb in extenso közlemények hitelesített listája



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/77/2025.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

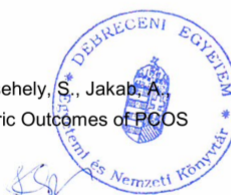
Jelölt: Vida Beáta
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Vida, B.**, Török, O., Felszeghy, E. N., Orosz, M., Krasznai, Z. T., Tándor, Z., Jakab, A., Deli, T.:
Associations of Karyotype and Age at Diagnosis with Physical Features and Comorbidities in Turner Syndrome: a Single-Site Experience.
Appl. Clin. Genet. 18, 9-27, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/TACG.S492592>
IF: 2.6 (2023)
2. **Vida, B.**, Török, O., Krasznai, Z. T., Buczkó, Z., Juhász, P., Méhes, G., Orosz, M., Jakab, A., Deli, T.:
Placental insufficiency irrespective of offspring karyotype in maternal Turner syndrome: a case series and literature review.
Arch. Endocrinol. Metab. "Accepted by Publisher", 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.20945/2359-4292-2024-0144>
IF: 1.6 (2023)

További közlemények

3. Szeőcs, D., **Vida, B.**, Petővári, G., Pólska, S., Janka, E. A., Sipos, A., Uray, K., Sebestyén, A., Krasznai, Z. T., Bai, P.:
Cell-free ascites from ovarian cancer patients induces Warburg metabolism and cell proliferation through TGFbeta-ERK signalling.
GeroScience. 46 (4), 3581-3597, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11357-023-01056-1>
IF: 5.3 (2023)
4. Orosz, M., Borics, F., Rátónyi, D., Krasznai, Z. T., **Vida, B.**, Herman, T., Csehely, S., Jakab, A., Lukács, L., Lampé, R., Deli, T.:
Endocrine Characteristics and Obstetric Outcomes of PCOS Patients with Successful IVF and Non-IVF Pregnancies.
J Clin Med. 13 (18), 1-13, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm13185602>
IF: 3 (2023)





5. Orosz, M., Borics, F., Rátonyi, D., **Vida, B.**, Csehely, S., Jakab, A., Lukács, L., Lampé, R., Deli, T.: Pre-Conception Androgen Levels and Obstetric Outcomes in Polycystic Ovary Syndrome: a Single-Center Retrospective Study. *Diagnostics*. 14, 1-15, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics14192241>
IF: 3 (2023)
6. Kövér, Á., Vas, L. É., **Vida, B.**, Lampé, R., Krasznai, Z. T., Molnár, S.: Biológiai terápiával szerzett tapasztalataink előrehaladott stádiumú hámeredetű petefészekrákos betegek kezelsée során a DE KK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján. *Nőgyógy. Onkol.* 29 (1), 2-7, 2023.
7. **Vida, B.**, Farkas, Z., Molnár, S., Krasznai, Z. T.: Új perspektívák az előrehaladott stádiumú méhnyálkahártya-daganat kezelésében. *Magy Noorv Lapja*. 86 (5), 272-277, 2023.
8. Molnár, S., **Vida, B.**, Beke, L., Méhes, G., Póka, R.: The Prognostic Relevance of Poly (ADP-Ribose) Polymerase Expression in Ovarian Cancer Tissue of Wild Type and BRCA-Mutation Carrier Patients. *Diagnostics*. 11 (1), 1-10, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11010144>
IF: 3.992
9. **Vida, B.**, Póka, R.: Első, második és többedik vonalban alkalmazott platinabázisú valamint platinamentes kemoterápia hatékonyságának vizsgálata a debreceni Nőgyógyászati Onkológiai Tanszék petefészekrákos betegei körében. *Magy. Nőorv. Lapok*. 80, 158-168, 2017.
10. **Vida, B.**, Baráth, L., Kappelmayer, J., Méhes, G., Póka, R.: PARP immunhisztokémia és germinális BRCA státusz összefüggésének vizsgálata petefészekrákos esetekben. *Magyar Nőorv. L.* 80, 242-246, 2017.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 19,492

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 4,2

A DEENK a Jelölt által a Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2025.03.05.



11. Tárgyszavak

Magyar: Turner- szindróma, korai petefészek elégtelenség, kariotípus-fenotípus asszociáció, társbetegségek, mozaicizmus, inkomplett penetráció, intrauterin növekedési retardáció, prenatális gondozás, császármetszés, in vitro megtermékenyítés

Angol: Turner syndrome, premature ovarian insufficiency, karyotype-phenotype association, co-morbidities, mosaicism, incomplete penetrance, intrauterine growth restriction, prenatal care, caesarean section, in vitro fertilization

12. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Dr. Deli Tamás adjunktus úrnak, mint a szülészeti részleg vezetőjének és egyben témavezetőmnek, amiért önzetlen segítségével és folyamatos támogatásával lehetővé tette szakmai- és kutatómunkám fejlődését. Tanácsaival, látásmódjával nagyban hozzájárult egyéni fejlődésemhez, megtanultam általa, milyen perspektívából érdemes megközelíteni bizonyos szakmai kérdéseket, és hogyan szükséges szervezni egy adott munkafolyamatot a tudományos előrelépés érdekében. Köszönöm, hogy a jelen munka létrejötte során nagyfokú szakmaiságával irányította munkám létrejöttét.

Köszönöm segítségét a szülészeti genetika munkacsoport vezetőjének és a szülészeti részleg vezetőjének, Dr. Török Olga tanárnőnek, aki tudományos munkám során mindvégig támogatásáról biztosított.

Egyben köszönettel tartozom a DE KK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Citogenetikai Laboratóriumának, különösen Dr. Buczkó Zsuzsannának, aki nagyban hozzájárult munkám megfelelő minőségű kivitelezéséhez.

Köszönöm a társintézetekben dolgozó kollégák segítségét, kiemelve a DE KK Gyermekklinika szerepét, külön köszönöm Dr. Felszeghy Enikő adjunktusnő segítségét, aki a gyermek endokrinológiai ellátásba betekintést engedett nyerni, tudományos tevékenységemhez és betegpopulációm esetszámához jelentős mértékben hozzájárult.

Köszönettel tartozom továbbá a DE ÁOK Pathológiai Intézetnek a klinikai és tudományos együttműködés lehetőségét.

Szeretném köszönetem kifejezni Dr. Krasznai Zoárd Tibor tanár úrnak, a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika igazgatójának, aki támogatta és ösztönözte munkámat.

Továbbá külön köszönet illeti a Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika minden jelenlegi és korábbi munkatársát, akik segítségével és támogató munkájukkal, tanácsaikkal hozzájárultak a kutatómunka létrejöttéhez és szakmai fejlődésemhez.

Köszönöm szépen családomnak, hogy kutató és klinikai munkám kapcsán mindvégig támogattak, és külön köszönöm a férjemnek, aki mindig támogatóan segítette e tudományos munka létrejöttét, és ezért mindig hálás leszek neki.

13. Függelék - értekezést megalapozó közlemények