

# Kardiovaskularne bolesti u osoba s Turnerovim sindromom

---

**Tokić, Monika**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:028038>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-04**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Monika Tokić**

**Kardiovaskularne bolesti u  
osoba s Turnerovim sindromom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za kardijalnu kirurgiju KBC Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Darka Anića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## **POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU**

**ASI** – indeks veličine aorte (engl. *aortic size index*)

**cm/m<sup>2</sup>** – centimetar po kvadratnom metru

**EKG** - elektrokardiografija

**kg** – kilogram

**mm** – milimetar

**mmHg** – milimetara žive

**TEVAR** - torakalna endovaskularna aortna rekonstrukcija

**TS** – Turnerov sindrom

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. TURNEROV SINDROM .....	1
2. PRIROĐENE SRČANE GREŠKE.....	3
2.1. BIKUSPIDNA AORTNA VALVULA .....	4
2.2. KOARKTACIJA AORTE.....	7
3. METABOLIČKI SINDROM.....	9
3.1. HIPERTENZIJA.....	10
3.2. INZULINSKA REZISTENCIJA.....	10
3.3. VISCERALNA PRETILOST.....	11
3.4. DISLIPIDEMIJA .....	11
3.5. ETIOLOGIJA METABOLIČKOG SINDROMA .....	12
3.6. PREVENTIVNE MJERE.....	13
4. STEČENE KARDIOVASKULARNE BOLESTI .....	14
4.1. DISEKCIJA AORTE .....	14
4.2. ISHEMIJSKA BOLEST SRCA .....	18
4.3. CEREBROVASKULARNI INCIDENT .....	18
4.4. ELEKTROFIZIOLOŠKI POREMEĆAJI.....	19
5. BAVLJENJE SPORTOM.....	20
6. TRUDNOĆA .....	21
7. ZAKLJUČAK.....	22
8. ZAHVALE .....	23
9. POPIS LITERATURE .....	24
10. ŽIVOTOPIS.....	30

## **SAŽETAK**

### **Kardiovaskularne bolesti u osoba s Turnerovim sindromom**

**Monika Tokić**

Turnerov je sindrom kromosomopatija koja se javlja u žena, a kod koje je prisutan samo jedan normalan X kromosom, dok drugi ili nedostaje ili je strukturno promijenjen. Navedena abnormalnost može biti prisutna u svim ili jednom dijelu stanica. Ovisno o kariotipu postoje brojne različite fenotipske manifestacije ovog sindroma, no ono što im je svima zajedničko jest nizak rast i manjak estrogena. Kao glavni uzrok velikog morbiditeta i mortaliteta ističu se kardiovaskularne bolesti. Iako je relativni rizik za većinu prirođenih srčanih greški puno veći u odnosu na opću populaciju, prema prevalenciji se izdvajaju bikuspidna aortna valvula i koarktacija aorte. Navedene srčane greške često se javljaju zajedno, a zbog promijenjene hemodinamike predstavljaju čimbenik rizika za razvoj mnogih drugih kardiovaskularnih bolesti, među kojima je i disekcija aorte. Disekcija aorte, osim što je puno češća, pogađa osobe mlađe životne dobi nego što je to slučaj u općoj populaciji. Dodatni čimbenici rizika za njen razvoj su dilatacija aorte, hipertenzija i monosomija kromosoma X. S obzirom da dilatacija aorte ima dobru prediktivnu vrijednost za njen nastanak, procjena rizika od disekcije temelji se na mjerenju promjera aorte. O procjenjenom riziku ne ovisi samo daljnje liječenje, nego i odluke koje se tiču trudnoće i bavljenja sportom. U odnosu na opću populaciju povećana je i prevalencija metaboličkog sindroma. Pojedine njegove komponente prisutne su već u dječjoj dobi. Posljedica toga je prijevremena ateroskleroza koja nosi rizik za razvoj ishemijske bolesti srca i cerebrovaskularnih incidenata. Nerijetko se dogodi da se dijagnoza Turnerovog sindroma postavi tek u doba puberteta ili se čak uopće ne postavi. Kasna dijagnoza u kombinaciji s nedostatnim praćenjem dijagnosticiranih osoba razlog su zašto mnoga od opisanih patoloških stanja ostanu nezamijećena i neliječena, a što onda za posljedicu ima veliki morbiditet i mortalitet.

**Ključne riječi:** Turnerov sindrom, prirođene srčane greške, dilatacija aorte, disekcija aorte

## **SUMMARY**

### **Cardiovascular diseases in Turner syndrome**

**Monika Tokić**

Turner syndrome is a chromosomal disorder that occurs in women, in which only one normal X chromosome is present, while the other is either missing or structurally altered. This abnormality can be present in all or one part of the cells. Depending on the karyotype, there are numerous different phenotypic manifestations of this syndrome, but what they all have in common is low growth and estrogen deficiency. Cardiovascular diseases stand out as the main cause of high morbidity and mortality. Although the relative risk for most congenital heart defects is much higher compared to the general population, bicuspid aortic valve and coarctation of the aorta stand out according to prevalence. The aforementioned heart defects often occur together and, due to altered hemodynamics, they represent a risk factor for the development of many other cardiovascular diseases, including aortic dissection. Aortic dissection, besides being much more common, affects people at a younger age than in the general population. Additional risk factors for its development are dilatation of the aorta, hypertension and monosomy of the X chromosome. Given that aortic dilatation has a good predictive value for its occurrence, the assessment of the risk of dissection is based on the measurement of the aortic diameter. Not only does further treatment depend on the assessed risk, but also decisions regarding pregnancy and playing sports. Compared to the general population, the prevalence of metabolic syndrome is also increased. Some of its components are already present in childhood. The result is premature atherosclerosis, which carries a risk for the development of ischemic heart disease and cerebrovascular incidents. It often happens that the diagnosis of Turner's syndrome is not made until puberty, or not even made at all. Late diagnosis combined with insufficient follow-up of diagnosed persons is the reason why many of the described pathological conditions remain unnoticed and untreated, which then results in the high rates of morbidity and mortality.

**Key words:** Turner syndrome, congenital heart defects, aortic dilatation, aortic dissection

## 1. TURNEROV SINDROM

Turnerov sindrom zahvaća 1 od 2500 živorođenih djevojčica te je prema tome najčešća kromosomopatija u osoba ženskog spola. Radi se o nedostatku, odnosno strukturnoj promjeni jednog spolnog kromosoma u svim ili samo nekim stanicama [1]. Najzastupljenije su kvantitativne aberacije, monosomija i mozaicizam kromosoma X, a od mnogobrojnih i ne tako čestih kvalitativnih aberacija, obično se govori o prstenastom kromosomu X, deleciji Xp, izokromosomu Xq i različitim abnormalnostima kromosoma Y [2].

Spolni hormoni su od velike važnosti za zdravlje pojedinca i bilo kakva njihova aberacija praćena je višim stopama morbiditeta i mortaliteta. Štoviše, smatra se kako je monosomija kromosoma X nespojiva sa životom i da se u osoba kojima je ta dijagnoza postavljena zapravo radi o mozaicizmu [3]. Tome u prilog ide i pretpostavka da na 100 trudnoća dođe jedna monosomija kromosoma X, a s obzirom na incidenciju Turnerovog sindroma koja je navedena na početku poglavlja, može se zaključiti da takve trudnoće onda uglavnom završe spontanim pobačajem [4].

S obzirom da kromosom X sadrži gotovo 14 puta više gena od kromosoma Y, tijekom prvog tjedna gestacije dolazi do inaktivacije jednog od dva kromosoma X u ženskih fetusa. Tako se postiže izjednačena ekspresija gena u oba spola i izbjegava štetni utjecaj prekomjernih transkripcijskih produkata u tjelesnim stanicama žene. Ipak, inaktivaciji ne podliježu svi geni sadržani unutar kromosoma X. Geni koji preostaju transkripcijski aktivni uglavnom se nalaze i na kromosomu Y, a svega nekoliko ih je specifično samo za kromosom X. Smatra se da su fenotipske manifestacije Turnerovog sindroma posljedica smanjene ekspresije upravo tih gena koji ne podliježu inaktivaciji. S obzirom da se većinom nalaze na p kraku kromosoma X, kvalitativne aberacije koje zahvaćaju taj krak praćene su težim kliničkim slikama u odnosu na one koje zahvaćaju q krak [3] [2].

S obzirom da se u podlozi Turnerovog sindroma mogu nalaziti brojni kariotipi, njegove fenotipske manifestacije također su brojne i raznolike [5]. Glavna od njih je nedostatak estrogena koji se u pubertetu očituje amenorejom, izostankom razvoja sekundarnih spolnih obilježja i povišenim vrijednostima folikulostimulirajućeg hormona, a u odrasloj životnoj dobi dodatno i nepolodnošću [2]. Ipak, valja naglasiti kako manji postotak osoba s TS-om spontano dobije menarhu u pubertetu, no ciklusi koji uslijede su neredoviti i u pravilu nakon 2-3 godine u potpunosti izostanu [6].



Spontane trudnoće su također moguće, ali i jako rijetke. Zabilježene su kod 2-7% osoba s TS [7]. Nizak rast se, uz nedostatak estrogena, također navodi kao jedna od najčešćih fenotipskih karakteristika Turnerovog sindroma [8]. Od ostalih se još spominju širok vrat, niska stražnja linija kose, izobličene ili rotirane uši, visoko i usko nepce s posljedično iskrivljenim zubima, široka prsa s razmaknutim bradavicama, cubitus valgus, hiperkonveksni nokti, multipigmentirani nevusi, strabizam, učestale infekcije srednjeg uha, senzorneuralni gubitak sluha, skolioza, autoimuni tireoiditis, celijakija i prirođene greške srca i bubrega [2].

Glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u osoba s TS-om su kardiovaskularne bolesti. Procjenjuje se da čak i do 50% osoba s TS-om ima prirođenu srčanu grešku [9]. Stečene kardiovaskularne bolesti osim što su češće, javljaju se znatno ranije u odnosu na opću populaciju. Tako se incidencija disekcije povećava od 2., cerebrovaskularnog incidenta od 3., a ishemijske bolesti srca od 5. desetljeća života [3]. Visokim incidencijama pridonosi i sklonost metaboličkim poremećajima koji su često prisutni već u dječjoj dobi [10].

Ukoliko se kod djeteta ili odrasle osobe prepoznaju neke od fenotipskih karakteristika, dijagnoza Turnerovog sindroma može se potvrditi ili odbaciti standardnom kariotipizacijom. U hitnim situacijama u obzir dolazi i fluorescentna in situ hibridizacija budući da se na rezultate kariotipizacije čeka oko tjedan dana [2]. S obzirom na brojne različite fenotipske manifestacije nerijetko se dogodi da se dijagnoza Turnerovog sindroma postavi znatno kasnije od očekivanog ili se čak uopće ne postavi. Mnoga patološka stanja tako ostanu neprepoznata i neliječena, a što onda rezultira spomenutim visokim stopama morbiditeta i mortaliteta [3].

Tijekom 2. godine života se započinje s nadomjesnom terapijom hormonom rasta koja se onda provodi dok se ne dosegne koštana starost zdravog četrnaestogodišnjaka. U preadolescentnim godinama započinje se i s nadomjesnom terapijom estrogenom te se ona provodi doživotno, baš kao i nadomjesna terapija kalcijem i vitaminom D s kojom se započinje u 10. godini. Po postavljanju dijagnoze potrebno je učiniti audiometriju te ultrazvuk srca i bubrega kako bi se otkrile potencijalne prirođene greške. Ultrazvuk i magnetnu rezonanciju srca treba ponavljati tijekom cijelog života s obzirom da se neka patološka stanja razviju tek u odrasloj dobi. Također, potrebno je redovito kontrolirati hormone štitnjače, lipidogram, jetrene enzime, razinu glukoze u krvi, krvni tlak i titar antitijela na tkivnu transglutaminazu. Kod novorođenčadi i djece treba obratiti pozornost na mogućnost prirođene displazije kuka, a kod adolescenata na skoliozu i kifoza.

Ukoliko se kariotipski radi o abnormalnosti kromosoma Y potrebno je učiniti laparoskopsku gonadektomiju [2].

## **2. PRIROĐENE SRČANE GREŠKE**

Iako se podaci uvelike razlikuju od istraživanja do istraživanja, smatra se da čak 50% osoba s TS-om ima prirođenu srčanu grešku. Najčešće su srčane greške koje zahvaćaju lijevo srce, a među njima se posebno izdvajaju bikuspidna aortna valvula i koarktacija aorte [8] [11]. Od ostalih, spominju se sindrom hipoplastičnog lijevog srca, septalni defekti – atrijski, ventrikularni i atrioventrikularni, greške mitralne i pulmonalne valvule, otvoren arterijski duktus, parcijalni anomalni utok plućnih vena, produljena transversalna aorta, dilatirane arterije glave i vrata, perzistentna lijeva gornja šuplja vena i prekid donje šuplje vene s azigosnim nastavkom [9]. Česte su i prirođene greške koronarne cirkulacije za koje još uvijek nije poznato pridonose li visokim stopama mortaliteta u ovoj populaciji. Njihovo poznavanje je od iznimne važnosti kardijalnim kirurzima koji primjerenom modifikacijom kirurškog pristupa mogu izbjeći ozbiljne komplikacije za vrijeme operacije. Najčešće se radi o potpunom nedostatku lijeve koronarne arterije [9].

Kao što je ranije napisano, ukoliko je fetalni kariotip 45X, trudnoća u 99% slučajeva završi spontanom pobačajem [12]. Smatra se kako su upravo srčane greške jedan od njegovih glavnih uzroka [13]. Prema tome, prevalencija srčanih greški u fetalnom razdoblju veća je od prethodno spomenute prevalencije među živorođenim osobama s TS-om i prema nekim istraživanjima iznosi i do 75% [3] [14].

Čest ultrazvučni nalaz kod fetusa s TS-om je cistični higrom. On nastaje zbog nepotpunog razvoja limfatičnog sustava vrata zbog čega dolazi do nakupljanja limfe u žilama koje imaju slijep završetak. Tijekom druge polovice gestacije limfatički sustav se razvije u potpunosti i nakupljena limfa se resorbira. Višak kože koji je prekrivao cistični higrom zaostaje te se vrat zbog toga doima kratak i širok [15]. S obzirom da se širok i kratak vrat i prirođene srčane greške često pojavljuju zajedno, pretpostavljena je njihova etiološka povezanost [3] [15]. Jedna od pretpostavki je da cistični higrom tijekom fetalnog života pritišće na luk aorte i tako uzrokuje opstruktivne greške lijevog srca. Prirođene greške desnog srca u tom slučaju nastaju sekundarno zbog visokog tlaka

koji se razvije proksimalno od opstrukcije [16]. S obzirom da se karakterističan izgled vrata i prirodene srčane greške ne pojavljuju uvijek zajedno, druga je pretpostavka da te dvije fenotipske karakteristike uopće nisu uzročno-posljedično povezane, nego da su posljedica gubitka gena koji su zajednički kromosomima X i Y [15] [17].

Otpriblike 10% novorođenčadi s TS-om ima srčanu grešku koja se prezentira teškom kliničkom slikom odmah po rođenju. Pri tome se najčešće radi o sindromu hipoplastičnog lijevog srca [11]. Ostali imaju blage simptome ili ih nemaju uopće te stoga srčana greška ni ne bi bila otkrivena da se za njom nije ciljano tragalo nakon postavljanja dijagnoze Turnerovog sindroma [15].

## **2.1. BIKUSPIDNA AORTNA VALVULA**

Aortna valvula ima 3 kuspisa – desni, lijevi i stražnji. Svaki od tih kuspisa je jednim svojim rubom pričvršćen za vezivni prsten ušća, dok je drugi rub slobodan i podijeljen na 2 jednaka dijela koja nazivamo lunulama. Mjesto dodira pričvršćenih rubova dvaju susjednih kuspisa zove se komisura, dok se prostor između lunula dvaju susjednih kuspisa zove zona apozicije. Zona apozicije se proteže od komisure do samog središta valvule. Za vrijeme diastole lunule se priljube i tako formiraju okomitu pregradu u lumenu aorte koja sprječava povrat krvi u lijevi ventrikul. Za vrijeme sistole kuspisi se razdvajaju te se između svakog kuspisa i stijenke aorte oblikuju prostori koje nazivamo sinusima. Ušća koronarnih arterija otvaraju se u desnom i lijevom sinusu [18] [19].

Bikuspidnu aortnu valvulu čine samo dva funkcionalna kuspisa između kojih nalazimo manje od uobičajene 3 zone apozicije [19]. S obzirom da postoji više različitih deformiteta koji odgovaraju ovom opisu, Sievers i Schmidtke [19] razvili su sustav njihove klasifikacije. U obzir se uzimaju 3 karakteristike, a to su broj vidljivih mjesta sraštanja kuspisa (raphe), prostorni položaj kuspisa ili mjesta sraštanja i funkcionalni status valvule. Deformitet se prvo prema broju mjesta sraštanja svrsta u neku od glavnih kategorija koje nazivamo tipovima: tip 0 – nema ni jednog mjesta sraštanja, tip 1 – vidljivo 1 mjesto sraštanja i tip 2 – vidljiva 2 mjesta sraštanja. Potom se tip 0 svrsta u prvu potkategoriju ovisno o prostornom položaju slobodnih rubova kuspisa, a koji može biti anteroposteriorni ili lateralni. Tipovi 1 i 2 svrstaju se u prvu potkategoriju ovisno o prostornom položaju mjesta sraštanja, a koji može biti L/R (između lijevog i desnog kuspisa), L/P (između

lijevog i stražnjeg kuspisa) i R/P (između desnog i stražnjeg kuspisa). Druga potkategorija je određena funkcionalnim stanjem valvule pa prema tome razlikujemo: dominantno insuficijencija (I), dominantno stenoza (S), balansirana insuficijencija i stenoza (B) i nema ni insuficijencije ni stenozu (No). Najvažnije je odrediti glavnu kategoriju dok se potkategorije mogu izostaviti te se u tom slučaju označe slovom X.

Prevalencija bikuspidne aortne valvule u osoba s TS-om iznosi 13-43%, što je značajno više u usporedbi s prevalencijom od 1-2% koju nalazimo u općoj populaciji [11] [20]. Uz navedene podatke bitan je i onaj da se ova srčana greška u općoj populaciji 3 puta češće javlja kod muškaraca nego kod žena. Stoga se pretpostavlja da kromosom X ima važnu ulogu u njenom nastanku, što ide u prilog prethodno spomenutoj genetičkoj teoriji nastanka srčanih greški kod osoba s TS-om [21] [22].

Osobe s ovom srčanom greškom su u većini slučajeva asimptomatske sve do zrele životne dobi kada se mogu razviti simptomi komplikacija. Najčešće komplikacije su aortna stenoza i insuficijencija, dilatacija aorte s rizikom od disekcije i endokarditis [21].

Glavni uzrok aortne stenozu je kalcifikacija, degenerativni proces koji zahvaća i bikuspidnu i morfološki normalnu, trikuspidnu aortnu valvulu. Ipak, kod bikuspidne valvule se taj proces odvija nešto brže pa se potreba za intervencijom javlja i do 20-30 godina ranije u odnosu na osobe sa stenozom trikuspidne aortne valvule [21] [23]. Kao jedan od mogućih uzroka ubrzane kalcifikacije navodi se drugačija raspodjela mehaničkog stresa kojem je valvula izložena, a koji je umjesto na 3, raspodijeljen na samo 2 kuspisa [24]. Prema istraživanjima, stenozu ima 28-46% odraslih osoba s Turnerovim sindromom i bikuspidnom aortnom valvulom [3].

Insuficijencija aortne valvule može biti posljedica prolapsa jednog od kuspisa, obično većeg, a javlja se i uz druga patološka stanja kao što su dilatacija aorte i infektivni endokarditis [23]. Prema istraživanjima, insuficijenciju ima 42-50% odraslih osoba s Turnerovim sindromom i bikuspidnom aortnom valvulom [3].

Uz bikuspidnu aortnu valvulu povezuje se i nešto veća incidencija endokarditisa [23]. Unatoč većoj incidenciji antibiotska profilaksa nije potrebna, osim u slučajevima kada je osoba već imala endokarditis u prošlosti [25].

U općoj populaciji je zabilježen i veći rizik od dilatacije i disekcije aorte u odnosu na osobe s morfološki normalnom valvulom. Postoje dvije teorije kojima se navedena povezanost pokušava objasniti. Prema prvoj teoriji problem je u otvoru valvule koji je promjenjen uslijed sraštanja kuspisa. Krv koja je istisnuta iz ventrikula nije usmjerena prema središtu lumena aorte nego njenoj stijenci, koja se onda pod konstantnim djelovanjem tako visokog tlaka izobličiti. Prema drugoj teoriji navedene srčane greške nisu povezane uzročno-posljedično nego imaju zajednički genetski uzrok [23].

Iznimno se simptomi mogu javiti i ranije. Jedno od 50 djece s bikuspidnom aortnom valvulom ima simptome oslabljene valvularne funkcije. U tom slučaju aortna insuficijencija obično nastaje zbog prolapsa jednog od kuspisa, dok je stenoza posljedica težih oblika sraštanja kuspisa uslijed čega je otvor valvule malen [21] [26].

Transtorakalna ehokardiografija je metoda izbora za dijagnostiku bikuspidne aortne valvule. Kod 10-40% pacijenata se aortna valvula, pogotovo bikuspidna, ne može jasno prikazati. U takvim je situacijama poželjno napraviti magnetnu rezonanciju srca ili, ako ona nije moguća, transezofagealnu ehokardiografiju [15].

Praćenje bolesnika s bikuspidnom aortnom valvulom ovisi o kliničkoj slici. Čak i ako pacijent nema simptome, transtorakalnu ehokardiografiju treba periodično ponavljati s ciljem otkrivanja komplikacija u njihovoj ranoj fazi [23]. Kod dokazane oslabljene valvularne funkcije postupa se prema aktualnim smjernicama za valvularne srčane bolesti. Prema njima, ako je u pitanju aortna insuficijencija, transtorakalna ehokardiografija se izvodi: svake 2 godine kod blage do umjerene aortne insuficijencije; svake godine kod teške aortne insuficijencije uz odsutstvo simptoma i očuvanu funkciju lijevog ventrikula; svakih 3 do 6 mjeseci kod značajnih promjena promjera lijevog ventrikula i/ili ejekcijske frakcije, kod skoro zadovoljenih kriterija za kiruršku intervenciju, kao i kod novootkrivene aortne insuficijencije. Jednako tako, transtorakalnu ehokardiografiju treba ponavljati svake 2-3 godine u slučaju blage aortne stenozе, svake godine u slučaju umjerene aortne stenozе i svakih 6 mjeseci ako je posrijedi teška aortna stenozа [27].

Kirurško liječenje se preporučuje za sve simptomatske pacijente s teškom aortnom insuficijencijom. Ukoliko je oslabljena funkcija lijevog ventrikula, zahvat se preporučuje i asimptomatskim pacijentima s teškom aortnom insuficijencijom. U tom slučaju mora biti

zadovoljen barem jedan od sljedećih kriterija: promjer lijevog ventrikula na kraju sistole veći od 50 mm ili ejelekijska frakcija lijevog ventrikula manja od 50% [27].

Teška aortna stenoza praćena simptomima je indikacija za operaciju. Iznimka su pacijenti kojima operacija ne bi produjljila život ili unaprijedila njegovu kvalitetu, kao i pacijenti za koje se ne oćekuje da će živjeti duže od godinu dana zbog komorbiditeta. Operacija se preporučuje i kod teške asimptomatske aortne stenoze ako je oslabljena funkcija lijevog ventrikula, odnosno ako se za vrijeme fizićke aktivnost razvijuju simptomi ili zabilježi pad tlaka veći od 20 mmHg [27].

Metoda izbora je zamjena valvule mehanićkom ili bioloćkom protezom. Petnaestogodišnja stopa preživljavanja u općoj populaciji iznosi 80% [28]. S obzirom da se pacijenti kirurćkom zahvatu podvrgnu u mlađoj životnoj dobi u odnosu na pacijente s morfoloćki normalnom valvulom, zbog dužeg oćekivanog životnog vijeka veća je i ućestalost komplikacija [29]. Ukoliko pacijent zbog komorbiditeta nije kandidat za otvorenu operaciju srca, alternativa je transkateterska implantacija aortne valvule. Ovaj zahvat je kod pacijenata s bikuspidnom aortnom valvulom dosta kompleksniji te su stoga i rezultati lošiji nego kod pacijenata s trikuspidnom aortnom valvulom [29] [30].

## **2.2. KOARKTACIJA AORTE**

Koarktacija aorte je prirodena srćana greška kod koje je aorta jednim svojim dijelom sužena. Iako se suženje najćešće nalazi između polazišta lijeve potkljućne arterije i arterijskog duktusa, može biti zahvaćen bilo koji dio njenog kontinuiteta [31].

Prevalencija ove srćane greške kod osoba s TS-om iznosi 17%, što je znaćajno više u usporedbi s prevalencijom u općoj populaciji koja iznosi 0,04% [3].

Ćesto je udrućena s bikuspidnom aortnom valvulom [3] [15], a dio je i abnormalnog aortnog fenotipa koji je relativno ćest kod osoba s TS-om. Spomenutom fenotipu još pripadaju produljenje transverzalnog dijela aortnog luka, aberantna desna potkljućna arterija, aortni luk „goveđeg“ tipa i cervikalni aortni luk [3].

Kod izrazitog suženja lumena aorte simptomi se oćituju brzo nakon rođjenja, toćnije nakon zatvaranja arterijskog duktusa. Zbog nemogućnosti lijevog ventrikula da predvlada opstrukciju

dolazi do srčanog zatajenja i razvoja kardiogenog šoka. Potrebna je hitna intervencija jer je u protivnom ishod navedenog stanja smrt [31].

Ukoliko opstrukcija lumena nije tako izražena, osobe su asimptomatske sve do odrasle životne dobi. Zbog povišenog tlaka u aorti i arterijama proksimalno od suženja česte su glavobolja i epistaksa, povećan je rizik od pojave sakularne aneurizme i cerebrovaskularnih incidenata, kao i rizik od razvoja koronarne srčane bolesti i srčanog zatajenja. S druge strane, zbog sniženog tlaka distalno od suženja i hipoperfuzije ciljnih organa, česte su intermitentne klaudikacije i cijanoza nogu. Također, povećana je aktivnost osovine renin-angiotenzin što dodatno pridonosi povišenju krvnog tlaka [31].

Dijagnostički važni klinički znakovi u statusu su: arterijski tlak izmjeren na rukama za najmanje 20 mmHg veći od arterijskog tlaka izmjerenog na nogama, slabo palpabilne ili odsutne pulsacije nad arterijama nogu, sistolički šum nad prekordijem te šum u aksilarnoj i skapularnoj regiji koji upućuje na razvoj kolateralne cirkulacije [31].

Na elektrokardiogramu mogu biti prisutni znakovi hipertrofije lijevog ventrikula, iako može biti i sasvim uredan. Kod novorođenčeta s kritičnom koarktacijom može biti pristuna devijacija električne osovine u desno [31].

Na rendgenskoj snimci se mogu vidjeti erozije rubova rebara koje su nastale mehaničkim pritiskom dilatiranih arterija kolateralne cirkulacije. Kod novorođenčeta s kritičnom koarktacijom se obično vide povećana srčana sjena i znakovi plućne kongestije [31].

Transtorakalnom ehokardiografijom se može odrediti gradijent tlaka proksimalno i distalno od suženja. Mjesto koarktacije se ne uspije uvijek jasno prikazati pa se preporučuje učiniti i magnetnu rezonanciju srca. Osim u mjesto koarktacije, magnetna rezonancija nam daje uvid u postojanje kolateralne cirkulacije, kao i drugih potencijalnih prirođenih srčanih greški. Iste informacije bismo saznali uz pomoć kompjuterizirane tomografije srca, ali se njeno korištenje zbog velike doze ionizirajućeg zračenja nastoji izbjeći kada je god to moguće [31].

Prema podacima iz opće populacije, ukoliko se ne učini intervencija, 75% osoba s asimptomatskom koarktacijom aorte umrijet će prije 46. godine života. Uzroci tako visoke stope mortaliteta su cerebrovaskularni incident, srčano zatajenje, ruptura aorte i bakterijski endokarditis [31].

Indikacije za intervenciju su sistemna arterijska hipertenzija kod djece i odraslih pri čemu je arterijski tlak izmjeren na rukama za najmanje 20 mmHg veći od onog izmjerenog na nogama i slikovnim metodama dokazana koarktacija aorte i kolateralna cirkulacija [31].

Nekoliko je opcija na raspolaganju za liječenje koarktacije aorte: resekcija suženog dijela aorte s termino-terminalnom anastomozom, aortoplastika zakrpom od umjetnog materijala, aortoplastika režnjem lijeve potključne arterije, perkutana balonska dilatacija i ugradnja stenta [31].

Ako se radi o novorođenčetu, liječnici se najčešće odluče za kirurško liječenje koarktacije. Ukoliko je novorođenče nestabilno i ne može se odmah podvrgnuti kirurškom zahvatu, stabilizira ga se balonskom dilatacijom. Metoda izbora za odrasle osobe i djecu koja imaju najmanje 25 kg je perkutana ugradnja stenta. Ako ugradnja stenta nije dostupna, alternativa je balonska dilatacija ili, samo za odrasle osobe, aortoplastika [31].

Resekcija suženog dijela aorte s termino-terminalnom anastomozom se ne preporučuje za osobe s TS-om jer je zbog oslabljenih aornih stijenki rizik od perioperativnog krvarenja i rupture anastomoze veći nego u općoj populaciji. Nakon balonske dilatacije ili ugradnje stenta zabilježeni su slučajevi disekcije i pojave pseudoaneurizmi. Rezultati aortoplastike zakrpom od umjetnog materijala su za sada zadovoljavajući [3].

Bez obzira na odabranu metodu liječenja, dugoročno gledano, komplikacije su moguće i ne tako rijetke. Najčešće se radi o rekoarktaciji, hipertenziji i aneurizmi aorte. Iz tog razloga pacijente je potrebno doživotno pratiti kako bi se novom pravovremenom intervencijom izbjegao nepovoljni ishod [31].

### **3. METABOLIČKI SINDROM**

Metabolički sindrom je skup patoloških stanja koja povećavaju rizik od razvoja dijabetesa, srčanih i cerebrovaskularnih bolesti. Da bismo nekome postavili dijagnozu metaboličkog sindroma, tri od sljedeća četiri stanja moraju biti prisutna: hipertenzija, inzulinska rezistencija, visceralna pretilost i dislipidemija. Prevalencija metaboličkog sindroma je velika u općoj populaciji, a još je veća u sklopu određenih genetskih poremećaja pa tako i Turnerovog sindroma [10].



### **3.1. HIPERTENZIJA**

Osobe s TS-om imaju 2,9 puta veći rizik za razvoj hipertenzije u odnosu na opću populaciju [32]. Prevalencija hipertenzije kod djece i adolescenata je 21-40%, a kod odraslih 50-58% [3]. U većini slučajeva točan uzrok hipertenzije nije poznat, dok su oni malobrojni slučajevi poznatog uzroka uglavnom posljedica prirođenih grešaka srca i bubrega [10]. Osim povišenog sistoličkog i dijastoličkog tlaka te tlaka pulsa, hipertenzija se može očitovati i izostankom noćnog pada tlaka [3]. Također, zbog promijenjene građe stijenke krvnih žila i posljedično njihove povećane krutosti, moguće su izražene varijacije krvnog tlaka tijekom dana. Stoga normalne vrijednosti tlaka koje su izmjerene u ambulanti ne moraju nužno značiti da taj pacijent nema hipertenziju – ona se možda očituje izostankom noćnog pada tlaka ili je u tom trenutku dok pacijent miruje u ambulanti prikrivena. Iz tog razloga je metoda izbora za dijagnostiku hipertenzije u osoba s TS-om kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka. Pri postavljanju dijagnoze kod djece koriste se percentile za dob, spol i visinu, dok se kod odraslih osoba dijagnoza postavi kada je vrijednost tlaka 130/80 mmHg ili viša od toga. Ukoliko su sekundarni uzroci hipertenzije isključeni, pacijentima se propisuje medikamentna terapija. U obzir dolaze svi lijekovi koji se koriste za liječenje hipertenzije u općoj populaciji. Prednost imaju beta blokatori i blokatori angiotenzinskih receptora s obzirom da kod osoba s drugim genetskim aortopatijama usporavaju dilataciju aorte [9]. Hipertenzija predstavlja rizični čimbenik za razvoj disekcije aorte, ishemijske bolesti srca i cerebrovaskularnog incidenta te ju je stoga važno na vrijeme dijagnosticirati i liječiti [10].

### **3.2. INZULINSKA REZISTENCIJA**

Prema istraživanju koje su proveli Wooten i suradnici [33] čak 30% osoba s TS-om u prepubertetskom razdoblju ima dokazanu intoleranciju glukoze. Slične rezultate dobili su i Lebenthal i suradnici [34] u svom retrospektivnom kohortnom istraživanju u kojemu su određivali prevalenciju intolerancije glukoze u različitim razdobljima života. Dobili su sljedeće prevalencije: kod djece 10%, adolescenata 16,7%, mladih odraslih osoba 21,4% i zrelih odraslih osoba 41,2%. Inzulinska rezistencija sudjeluje u patogenezi dijabetesa tipa 2, masne jetre i ateroskleroze [33].

### **3.3. VISCERALNA PRETILOST**

Masno tkivo je endokrini organ čija je disfunkcija povezana s razvojem kardiovaskularnih bolesti, inzulinske rezistencije i sistemske upalne reakcije. Također, dokazana je povezanost između visceralne ili centralne pretilosti i ektopičnog taloženja masti u tkivima, posebice u jetri, što za posljedicu može imati oštećenje ciljnih organa [10]. Osobe s TS-om imaju veći indeks tjelesne mase, odnosno veći opseg struka u odnosu na žene normalnog kariotipa s kojima se podudaraju prema indeksu tjelesne mase [35]. Također, imaju veću masu masnog tkiva u odnosu na žene normalnog kariotipa, a magnetnom rezonancijom je utvrđena njegova izrazito nepovoljna, prethodno spomenuta, centralna distribucija [36] [37]. U skladu s tim su i rezultati istraživanja kojeg su proveli Calcaterra i suradnici [35] u kojemu je od 85 osoba s Turnerovim sindromom kod njih 17% ultrazvukom otkrivena nealkoholna masna jetra. Osobe koje su sudjelovale u navedenom istraživanju u prosjeku su imale 27 godina [35]. Istraživanje provedeno u Kini pokazalo je da djevojčice s TS-om imaju veći omjer struka i bokova, kao i omjer struka i visine u odnosu na kontrolnu grupu s kojom se podudaraju prema godinama i indeksu tjelesne mase [38]. Kada je u pitanju regionalna distribucija masti, rezultati istraživanja su oprečni. Wooten, Bakalov, Hill i Bondy [33] su uz pomoć magnetne rezonancije utvrdili da djevojčice s TS-om imaju više potkožne, visceralne i ukupne tjelesne masti nego što je predviđeno. Nedostatak ovog istraživanja je što ne postoji jednako mjerenje u kontrolnoj grupi pa nije bila moguća usporedba dobivenih rezultata. S druge strane, O’Gorman i suradnici [39] u svom istraživanju nisu pronašli razlike po pitanju visceralne i ukupne tjelesne masti te omjera potkožne i visceralne masnoće između djevojčica s TS-om i kontrolne grupe koja im je pridružena prema godinama i indeksu tjelesne mase. S obzirom na različite rezultate provedenih istraživanja ostaje nejasno u kojoj životnoj dobi započinje proces nepovoljne distribucije masnog tkiva u tijelu [10].

### **3.4. DISLIPIDEMIJA**

Prema jednom istraživanju, polovica odraslih osoba s TS-om ima povišene vrijednosti ukupnog kolesterola, dok četvrtina ima snižene vrijednosti lipoproteina visoke gustoće [40]. Čak i u usporedbi sa ženama s prijevremenim zatajenjem jajnika, osobe s TS-om imaju više vrijednosti

lipoproteina niske gustoće, kao i manju veličinu njegovih čestica [41]. Rezultati retrospektivnog kohortnog istraživanja kojeg su proveli Lebenthal i suradnici [34] pokazali su da čak 27% djevojčica s TS-om ima dokazanu hiperkolesterolemiju.

Ne radi se o posebnoj vrsti dislipidemije koja je specifična samo za Turnerov sindrom, nego se ona razvija kao posljedica pretilosti, dijabetesa i neadekvatne supstitucije estrogena. S redovitim praćenjem treba započeti već u dječjoj dobi kako bi se na vrijeme otkrile osobe s povišenim rizikom i započelo liječenje. Prvu liniju liječenja čine zdrava prehrana i tjelesna aktivnost kojima se nastoji uspostaviti i održavati preporučena tjelesna masa. Ukoliko se promjenom životnih navika ne postignu željeni rezultati, uvode se statini prema važećim smjernicama za opću populaciju [9].

### **3.5. ETIOLOGIJA METABOLIČKOG SINDROMA**

Jedna od glavnih fenotipskih karakteristika Turnerovog sindroma je prijevremeno zatajenje jajnika koje započinje već u djetinjstvu tako da su slučajevi spontanog puberteta zabilježeni u samo 6% djevojčica s nemozaičnim kariotipom [10]. S obzirom da se nedostatak estrogena povezuje s centralnom pretilošću i dislipidemijom [10], provedeno je nekoliko istraživanja kojima se htjelo provjeriti nalazi li se ta povezanost u podlozi veće učestalosti metaboličkog sindroma kod osoba s TS-om. Jedno od njih je i istraživanje koje su proveli Bakalov i suradnici [42], a u kojem su uspoređivali osjetljivost na inzulin i sekreciju inzulina između osoba s TS-om normalne tjelesne mase i žena s normalnim kariotipom i dijagnozom prijevremenog zatajenja jajnika. Kontrolna grupa je ispitanicima bila pridružena prema godinama starosti i indeksu tjelesne mase. Intolerancija glukoze utvrđena je kod 36% osoba s TS-om, dok u grupi žena s normalnim kariotipom i dijagnozom prijevremenog zatajenja jajnika nije zabilježen ni jedan slučaj. Dobiveni rezultati upućuju da intolerancija glukoze kod osoba s TS-om nije posljedica hipogonadizma, nego je posrijedi neki drugi uzrok [42].

Uvođenje nadomjesne terapije hormonom rasta je obično praćeno inzulinskom rezistencijom, ali i smanjenjem pretilosti i poželjnim promjenama sastava tijela [43]. Nakon ukidanja nadomjesne terapije, osjetljivost na inzulin se normalizira [44]. Wooten i suradnici [33] su istraživanjem

utvrdili smanjenu prevalenciju intolerancije glukoze i centralne pretilosti kod djevojčica s TS-om koje su liječene nadomjesnom terapijom hormonom rasta. Prema nekim istraživanjima nadomjesna terapija hormonom rasta dovodi do sniženja dijastoličkog tlaka, ali isto tako postoje istraživanja u kojima navedena povezanost izostaje [40].

U Poljskoj su provedena dva istraživanja kojima je cilj bio prikupiti podatke o razini tjelesne aktivnosti u adolescenata s TS-om. Rezultati su sljedeći: jedna četvrtina ispitanika oslobođena je nastave tjelesne i zdravstvene kulture od strane liječnika, dodatnih 30% ne voli nastavu tjelesne i zdravstvene kulture, a samo 19% zadovoljava preporučenu razinu tjelesne aktivnosti [45] [46]. Slični rezultati dobiveni su i u jednom skandinavskom istraživanju u kojem se pokazalo da su odrasle žene s TS-om za vrijeme djetinjstva i adolescencije manje voljele tjelesnu aktivnost nego li kontrolna grupa [47]. S obzirom da je tjelesna aktivnost važna u prevenciji pretilosti, dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti [10], njen nedostatak u populaciji osoba s TS-om mogao bi biti jedan od čimbenika koji pridonosi većem riziku od razvoja metaboličkog sindroma.

Prirođene greške srca i bubrega koje su česte u populaciji osoba s TS-om mogu pridonijeti razvoju metaboličkog sindroma tako što uzrokuju hipertenziju [10].

Promjene u metabolizmu također mogu biti posljedica gubitka gena koji ne podliježu inaktivaciji, a nalaze se na kromosomu X. Ovu teoriju podržava i činjenica da osobe sa strukturnom promjenom kromosoma X koja je poznata kao izokromosom Xq, imaju značajno veću prevalenciju dijabetesa melitusa u odnosu na osobe s drugim kariotipima kompatibilnima s Turnerovim sindromom [10].

### **3.6. PREVENTIVNE MJERE**

Nužno je educirati djecu s TS-om i njihove roditelje o važnosti zdravih životnih navika u prevenciji metaboličkog sindroma, a samim time i kardiovaskularnih bolesti. Također je potrebno istaknuti važnost redovitog praćenja kod liječnika kako bi se patološka stanja pravovremeno otkrila i liječila [10].

## 4. STEČENE KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Stečene kardiovaskularne bolesti su glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta kod osoba s Turnerovim sindromom. Incidencija disekcije aorte raste od 2., cerebrovaskularnog incidenta od 3., a ishemijske bolesti srca od 5. desetljeća života [3].

### 4.1. DISEKCIJA AORTE

Disekcija aorte je akutno stanje često fatalnog ishoda kod kojega dolazi do nakupljanja krvi unutar stijenke aorte i posljedično njenog raslojavanja. Postoje 2 anatomske klasifikacije disekcije aorte. DeBakeyev sustav klasifikacije u obzir uzima mjesto na kojemu je došlo do razdora intime i prema tome razlikuje 3 tipa: tip 1 - disekcija započinje u uzlaznoj aorti i širi se prema aortnom luku i silaznoj aorti, tip 2 - disekcija započinje u uzlaznoj aorti i pri tome je samo ona zahvaćena i tip 3 - disekcija započinje u silaznoj aorti i širi se distalno. Stanfordski sustav u obzir uzima zahvaćenost uzlazne aorte pa se prema tome razlikuju 2 tipa: tip A – zahvaćena je uzlazna aorta i tip B: zahvaćena je samo silazna aorta [48]. DeBakeyev tip 3 ili Stanfordov tip B ima bolju prognozu u odnosu na DeBakeyev tip 1 i 2, odnosno Stanfordov tip A [3].

Incidencija disekcije je 1 do 2 slučaja na 100 osoba s TS-om tijekom njihovog životnog vijeka, što je čak 100 puta više u odnosu na žene iz opće populacije. Također, disekcija se javlja znatno ranije od očekivanog s vrhom incidencije između 3. i 5. desetljeća života [3].

Kod osoba s TS-om češće je zahvaćena uzlazna aorta (63%), dok su slučajevi disekcije koja zahvaća samo silaznu aortu znatno rjeđi (37%) [3].

Smatra se da u podlozi tako velike incidencije disekcije nisu aterosklerotske, nego genetske mezenhimalne promjene stijenke aorte. Histološki se najčešće nađu cistična medijalna degeneracija i fragmentacija elastičnih vlakana, a identične promjene zabilježene su u još nekim genetskim aortopatijama među kojima je i Marfanov sindrom [49].

Čimbenici za koje se smatra da povećavaju rizik od disekcije kod osoba s TS-om su monosomija kromosoma X, hipertenzija, dilatacija aorte, bikuspidna aortna valvula, koarktacija aorte te dijagnostička kateterizacija srca i aorte [3].

S obzirom da dilatacija aorte ima dobru prediktivnu vrijednost za disekciju, praćenje osoba s TS-om i procjena rizika od disekcije provodi se periodičnim mjerenjem promjera aorte na točno određenim mjestima i uspoređujući izmjerene s normalnim vrijednostima [3] [50]. Navedenih mjesta ima osam. Počevši od prvog, ona su: sinotubularni spoj, uzlazna aorta na razini desne plućne arterije, uzlazna aorta proksimalno od brahiocefaličnog trunkusa, aortni luk na sredini između brahiocefaličnog trunkusa i lijeve zajedničke karotidne arterije, aortni luk proksimalno od lijeve potključne arterije, istmus distalno od lijeve potključne arterije, silazna aorta na razini između lijeve plućne arterije i vrha lijevog atrija te silazna aorta na razini donje granice lijevog atrija [49].

Osobe s TS-om obično imaju bačvast prsni koš što otežava prikazivanje aorte transtorakalnom ehokardiografijom [3]. Stoga je metoda izbora za određivanje promjera aorte magnetna rezonancija. Kompjuterizirana tomografija je jednako precizna, ali se zbog velike količine ionizirajućeg zračenja izbjegava i koristi samo kada magnetnu rezonanciju nije moguće učiniti [9].

S obzirom da promjer aorte ovisi o životnoj dobi i veličini tijela, apsolutni promjer se ne može koristiti za dijagnostiku dilatacije i procjenu rizika od disekcije, pogotovo ako u obzir uzmemo niski rast karakterističan za osobe s TS-om. Stoga je potrebno podijeliti izmjereni promjer izražen u centimetrima s kvadratom površine tijela izražene u metrima. Tako dobiven indeks zove se indeks veličine aorte (engl. *aortic size index*, ASI) [51]. Kod osoba kod kojih je ASI veći od 2  $\text{cm}/\text{m}^2$  govorimo o dilataciji aorte, a ako je ASI veći od 2,5  $\text{cm}/\text{m}^2$  postoji vrlo visok rizik od disekcije [49]. Quezada i suradnici [52] su izračunali standardnu devijaciju za ASI unutar populacije osoba s TS-om te su tako odredili za TS specifične z-vrijednosti. Ukoliko je z-vrijednost veća od 2 radi se o dilataciji aorte [9].

Mortensen i suradnici [50] su u svom istraživanju utvrdili da rizični čimbenici u različitoj mjeri utječu na promjer aorte na određenoj poziciji, kao i da se utjecaj pojedinog rizičnog čimbenika može razlikovati od pozicije do pozicije. Bikuspidna aorta valvula, koarktacija aorte, promjer aorte izmjeren na drugim pozicijama, životna dob i vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka imaju veći utjecaj na promjer proksimalnog dijela uzlazne aorte nego na promjer silazne aorte, dok utjecaj površine tijela ne pokazuje takve razlike i jednak je na svim pozicijama. Na poziciji aortnih sinusa bikuspidna aortna valvula dovodi do povećanja promjera za 10,39%, dok terapija

antihipertenzivnim lijekovima smanjuje promjer za 4,02%. Na temelju ovih i drugih sličnih podataka dobivenih u istraživanju, izrađen je matematički model koji liječnicima omogućava procjenu rizika od dilatacije aorte s obzirom na rizične čimbenike koje pacijent ima. Ovisno o procjenjenom riziku liječnik planira daljnje praćenje pacijenta i procjenjuje potrebu za intervencijom.

Kandidati za elektivni kirurški zahvat su osobe s TS-om stare 15 ili više godina u kojih je ASI uzlazne aorte  $2,5 \text{ cm/m}^2$  ili veći, kao i osobe s TS-om mlađe od 15 godina u kojih je za TS specifična z-vrijednost uzlazne aorte 4 ili veća. Ako u periodu od jedne godine dođe do povećanja promjera aorte za više od 0,5 cm, odnosno za TS specifične z-vrijednosti za 1, onda i kod tih osoba treba razmotriti kirurški zahvat [9].

Kirurško liječenje jednako je kao kod drugih pacijenata s torakalnom aneurizmom [9]. Metoda izbora za aneurizmu uzlazne aorte je otvorena kirurška rekonstrukcija. Za aneurizme silazne aorte koristi se endovaskularni pristup, a koji se prema potrebi može kombinirati s transpozicijom arterija luka aorte. Iznimka su pacijenti s genetskim sindromima, perifernom vaskularnom bolešću i anatomijom nepovoljnom za endovaskularni pristup kod kojih se za liječenje aneurizme silazne aorte prednost ipak daje otvorenoj rekonstrukciji [53].

Najčešći simptom disekcije je naglo nastala bol trgajućeg ili probadajućeg karaktera koja je u 80% slučajeva lokalizirana u prsištu. Druge moguće lokacije boli su abdomen i leđa i one su karakteristične za disekciju Stanfordovog tipa B. Preostali simptomi su uglavnom posljedica nedovoljne perfuzije ciljnih organa, primjer su sinkopa i simptomi infarkta miokarda [48].

Elektrokardiografijom se kod 19% pacijenata nađu znakovi ishemije miokarda koja je posljedica pritiska lažnog lumena na ušće koronarne arterije [48].

Na rendgenskoj snimci prsišta se kod 60% pacijenata vidi proširena sjena medijastinuma. Kod urednog rendgenskog nalaza ne smije se isključiti dijagnoza disekcije [48].

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze je kompjuterizirana tomografija kojom se jasno prikažu dva lumena aorte odvojena slojem intime. Prednost u odnosu na magnetnu rezonanciju je veća dostupnost i brzina snimanja, što je od velike važnosti pri postupanju s nestabilnim pacijentima. Ukoliko se snimanje kompjuteriziranom tomografijom ne može učiniti zbog preosjetljivosti na

kontrast ili insuficijencije bubrega, angiografija magnetnom rezonancijom je alternativna slikovna metoda, čak i ako je pacijent nestabilan [48].

Transtorakalnom ehokardiografijom se može dijagnosticirati disekcija ukoliko je zahvaćen dio uzlazne aorte proksimalno od sinotubularnog spoja i neposredno iznad njega. Preostali dijelovi torakalne aorte ne mogu se uvijek jasno prikazati. Prema tome, osjetljivost metode je 78-100% ako se radi o disekciji tipa Stanford A, dok je u slučaju disekcije tipa Stanford B osjetljivost znatno manja i iznosi 31-55%. Transtorakalna ehokardiografija također omogućuje brzu procjenu komplikacija disekcije, kao što su disfunkcija aortne valvule i tamponada perikarda. Puno veću osjetljivost, gotovo jednaku kao kompjuterizirana tomografija i magnetna rezonancija, ima transezofagealna ehokardiografija. Njome se torakalna aorta može prikazati u cijelosti, s iznimkom dijela aortnog luka koji se nalazi ispred dušnika i dušnice. S obzirom na to da se radi o metodi koja je za pacijente neugodna, kako bi se smanjio rizik od porasta krvnog tlaka i pogoršanja stanja, pacijente je potrebno sedirati. Iako mali, također postoji rizik za razvoj nekoliko drugih komplikacija, kao što su perforacija jednjaka, hematemeza, aspiracija, aritmija i laringospazam. Zbog svega navedenog transezofagealna ehokardiografija nema prednost nad kompjuteriziranom tomografijom u dijagnostici disekcije aorte, već se koristi kao jedna od dodatnih metoda [54].

Metoda izbora za disekciju aorte Stanfordovog tipa A je otvorena kirurška rekonstrukcija. Liječenje disekcije Stanfordovog tipa B razlikuje se ovisno o tome radi li se o nekompliciranom ili kompliciranom obliku. Nekomplicirani oblik se u akutnoj fazi liječi medikamentno s ciljem sniženja krvnog tlaka i srčane frekvencije te olakšavanja bolova. Drugi modalitet liječenja je torakalna endovaskularna aortna rekonstrukcija (engl. *thoracic endovascular aortic repair*, TEVAR) koja prema provedenim istraživanjima dugoročno ima povoljniji učinak zbog poboljšanog remodeliranja zahvaćenog dijela aorte, ali preostaje upitan utjecaj na stopu preživljenja u akutnoj fazi bolesti. Stanfordov tip B kompliciran rupturom ili malperfuzijom predstavlja akutno stanje i liječi se kirurškom rekonstrukcijom ili TEVAR-om. Prednost se daje TEVAR-u zbog bolje stope preživljenja i manjeg rizika od respiratornih, srčanih i neuroloških komplikacija. Uz sve to, sam zahvat traje kraće i oporavak je brži [48].



## 4.2. ISHEMIJSKA BOLEST SRCA

U odnosu na opću populaciju, učestalost ishemijske bolesti srca je veća kod osoba s TS-om. Patološke promjene koronarnih arterija dijagnosticiraju se već u 4. desetljeću, dok se incidencija smrtnih slučajeva uzrokovanih infarktom miokarda povećava od 5. desetljeća života. Kao jedan od mogućih uzroka infarkta miokarda spominje se ateroskleroza. Njena prijevremena pojava može se objasniti većom učestalošću rizičnih čimbenika kod osoba s TS-om, a to su hipertenzija, inzulinska rezistencija, dislipidemija, pretilost, nedostatak estrogena i/ili hormona rasta te hiperkoagulabilnost. Od drugih uzroka infarkta miokarda još se spominju disekcija aorte i embolija intrakardijalnim trombom. Važno je naglasiti kako se u većini slučajeva uzrok ipak ne identificira [3].

## 4.3. CEREBROVASKULARNI INCIDENT

Incidencija cerebrovaskularnog incidenta kod osoba s TS-om raste od 2. desetljeća života nadalje te je 2,7 puta veća u odnosu na incidenciju u općoj populaciji [3].

Rizični čimbenici za cerebrovaskularni incident prisutni su kod osoba s TS-om već u mladosti. Hipertenzija, visceralna pretilost i inzulinska rezistencija samo su neki od njih. Za procjenu rizika od cerebrovaskularnog incidenta, kao i za procjenu zahvaćenosti koronarnih arterija aterosklerozom, koristi se debljina intima-medija karotidne arterije. Iako u obzir uzima debljinu oba sloja, njeno povećanje je primarno odraz povećanja debljine intime, najčešće uslijed ateroskleroze. Debljina intima-medija je kod osoba s TS-om povećana već u 2. desetljeću života što govori u prilog prijevremene ateroskleroze u ovoj populaciji i loš je prognostički znak [3].

Do sada objavljeni prikazi slučajeva navode, između ostaloga, fibromuskularnu displaziju i moyamoya bolest kao uzroke cerebrovaskularnog incidenta kod osoba s TS-om. Suženje lumena kod ovih arterijskih poremećaja može biti odraz neravnoteže aktivnosti vaskularnih glatkih mišićnih stanica i komponenti izvanstaničnog matriksa. S obzirom na zajedničko embrionalno podrijetlo vaskularnih glatkih mišićnih stanica aorte i arterija glave i vrata, postoji mogućnost da se radi o zajedničkom primarnom defektu za razvoj arterijske bolesti kod osoba s TS-om [3].

Srčano zatajenje, koje se kod osoba s TS-om razvija uslijed ishemijske bolesti srca ili kardiomiopatije, pogoduje nastanku intrakardijalnih tromba. Samim time je povećan rizik od tromboembolijom uzrokovanog cerebrovaskularnog incidenta. Izvor intrakardijalnih tromba može biti i atrijska fibrilacija. O njenoj prevalenciji kod osoba s TS-om nema mnogo informacija. Ipak, zbog čestog nalaza disperzije P vala u elektrokardiogramu i visoke zastupljenosti rizičnih čimbenika za razvoj atrijske fibrilacije, njena je prevalencija kod osoba s TS-om u najmanju ruku jednaka onoj u općoj populaciji. Izvor embolusa mogu biti i kalcifikati i vegetacije na aortnoj i mitralnoj valvuli [3].

Povišene vrijednosti koagulacijskih i fibrinolitičkih faktora čest su nalaz kod osoba s TS-om, a pogoduju nastanku tromboembolije. Uglavnom se radi o C-reaktivnom proteinu, fibrinogenu, D-dimerima, faktoru VIII i Von Willenbrandovom faktoru. Vrijednosti proteina C i S mogu biti snižene. Suprotno tome, prema jednom istraživanju, 90% svih cerebrovaskularnih incidenata kod osoba s Turnerovim sindromom bili su hemoragijski. Tako izražena sklonost krvarenju pobuđuje sumnju na prisutnost hemofilije u ovoj populaciji [3].

#### **4.4. ELEKTROFIZIOLOŠKI POREMEĆAJI**

Produljen QT interval ima 33-36% djece i 21% odraslih osoba s TS-om [3]. Ova se elektrofiziološka greška u općoj populaciji povezuje s većim rizikom od aritmija i iznenadne srčane smrti. Dva opažanja sugeriraju da osobe s TS-om ipak nisu pod takvim rizikom. Prvo, do sada nije zabilježena ni jedna teža aritmija kod osoba s TS-om i produljenim QT intervalom i drugo, u jednom istraživanju je kod 40% osoba s TS-om zabilježena normalizacija QT intervala u holter EKG-u, kao i normalizacija QT intervala za vrijeme testa opterećenja. Za usporedbu, kod sindroma dugog QT-a ne dolazi do normalizacije QT intervala za vrijeme vježbanja. Također, važan je i podatak da do sada nije zabilježen slučaj iznenadne srčane smrti osobe s TS-om, a koji bi se pripisao produljenom QT intervalu. Lijekove koji produljuju QT interval bi trebalo izbjegavati kod osoba s TS-om i produljenim QT intervalom. Ukoliko se lijek ipak počne primjenjivati, pacijenta je potrebno redovito pratiti [9].

Od drugih elektrofizioloških poremećaja spominju se sinus tahikardija, skraćenje PR intervala, disperzija P vala i blok grane [3] [9].

## **5. BAVLJENJE SPORTOM**

Zbog sklonosti metaboličkom sindromu važno je da se osobe s TS-om bave tjelesnom aktivnošću. Rekreativne vježbe koje se izvode na niskoj do umjerenoj aerobnoj razini ne smatraju se rizičnima za disekciju, odnosno rizik je zanemariv u odnosu na pozitivne učinke koje imaju na zdravlje pojedinca. Kada je u pitanju natjecateljski sport, u obzir uvijek treba uzeti promjer aorte i već postojeći rizik od disekcije te se onda sukladno tome određuju vrsta i intenzitet aktivnosti kojom se osoba s TS-om smije baviti [9].

Za osobe s TS-om mlađe od 15 godina rizik se procjenjuje uz pomoć za TS specifičnih z-vrijednosti. Ukoliko je z-vrijednost manja od 2,5, dopušteno je natjecateljski se baviti bilo kojim sportom. Ukoliko je z-vrijednost veća od 3, zabranjeno je baviti se bilo kojim sportom na natjecateljskoj razini. Za z-vrijednost između 2,5 i 3 dopušteno je natjecateljski se baviti samo onim aktivnostima u kojima je zastupljenost statičke komponente niska do umjerena [9].

Za procjenu rizika od disekcije kod osoba s TS-om koje imaju 15 godina ili više koristi se ASI uzlazne aorte. Ukoliko je ASI uzlazne aorte manji od  $2 \text{ cm/m}^2$ , dopušteno je natjecateljski se baviti bilo kojim sportom. Ukoliko je ASI uzlazne aorte veći od  $2,3 \text{ cm/m}^2$ , zabranjeno je baviti se bilo kojim sportom na natjecateljskoj razini. Za ASI uzlazne aorte između  $2 \text{ cm/m}^2$  i  $2,3 \text{ cm/m}^2$  dopušteno je natjecateljski se baviti samo onim aktivnostima u kojima je zastupljenost statičke komponente niska do umjerena [9].

## 6. TRUDNOĆA

Spontane trudnoće su moguće, ali i jako rijetke. Registrirane su kod svega 2-7% osoba s TS-om. Sve ostale osobe s TS-om koje se žele ostvariti u roditeljskoj ulozi moraju posegnuti za metodama potpomognute oplodnje ili opcijama kao što su udomljavanje i posvajanje [7].

Kod osoba s TS-om trudnoće su praćene većom učestalošću i maternalnih i fetalnih komplikacija, neovisno o načinu začeća. Kohortnim istraživanjem provedenim u Kanadi utvrđen je trostruko veći rizik od preeklampsije, abrupcije posteljice i intrauterinog zastoja rasta, kao i trostruko veći rizik od prijevremenog poroda i novorođenačkog morbiditeta [7].

S obzirom da je dokazana povezanost Marfanovog sindroma i većeg rizika od disekcije aorte za vrijeme trudnoće, slični rezultati očekivali su se i u populaciji osoba s TS-om [9]. Međutim, novija izvješća o ishodima trudnoće u žena s TS-om pokazuju suprotno. Prijavljen je svega jedan slučaj disekcije na ukupno 654 trudnoće. Navedeno bi se dijelom moglo pripisati poboljšanom savjetovanju prije trudnoće, kao i strožim kriterijima pri uključivanju u postupak potpomognute oplodnje [7].

Zamjena aortne valvule mehaničkom protezom također povećava rizik od komplikacija za vrijeme trudnoće u vidu tromboze ili krvarenja. Biološke proteze nose manji rizik za vrijeme trudnoće, ali zato zahtjevaju dodatne kirurške intervencije tijekom života [9].

Unutar dvije godine od planirane trudnoće potrebno je učiniti multidisciplinarni probir koji uključuje slikovnu pretragu srca i torakalne aorte, mjerenje krvnog tlaka i razine glukoze u krvi te ispitivanje funkcije štitnjače. Relativne kontraindikacije za trudnoću su bikuspidna aortna valvula, koarktacija aorte, produljena transversalna aorta i hipertenzija. Kod osoba s TS-om koje imaju jednu ili više kontraindikacija potrebna je pažljiva procjena rizika od trudnoće. S obzirom na visoku incidenciju hipertenzivnih komplikacija nužno je redovito kontroliranje krvnog tlaka za vrijeme trudnoće [7].

## 7. ZAKLJUČAK

Dijagnoza Turnerovog sindroma nerijetko se postavi tek kada do izražaja dođu izostanak razvoja sekundarnih spolnih obilježja i niži rast u odnosu na vršnjake. Ranije postavljanje dijagnoze omogućilo bi, između ostaloga, raniji početak edukacije djece i njihovih roditelja o važnosti zdravih životnih navika. Tako bi se povećale šanse da se iste uspješno implementiraju i nastave primjenjivati kasnije tijekom cijeloga života. Naime, upravo se rizični čimbenici koji bi se na taj način mogli prevenirati povezuju sa stečenim kardiovaskularnim bolestima, glavnim uzrokom morbiditeta i mortaliteta kod osoba s Turnerovim sindromom. Uz pravovremenu dijagnostiku, od velike je važnosti i doživotno multidisciplinarno praćenje osoba s Turnerovim sindromom, a koje nerijetko izostaje ili je nedostatano. Čak i ako u trenutku postavljanja dijagnoze nisu otkrivene prirođene greške srca ili aorte, periodični kontrolni pregledi koji uključuju neku od slikovnih metoda ne smiju izostati. Najbolji primjer je dilatacija aorte koja se može razviti i bez postojanja drugih rizičnih čimbenika, a ukoliko se pravovremeno ne prepozna i ne liječi može rezultirati disekcijom i potencijalno smrtnim ishodom. Slično vrijedi i za sva druga patološka stanja koja su dio Turnerovog sindroma.

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem se svom mentoru prof. dr. sc. Darku Aniću na pristupačnosti i pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Također se zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na motivaciji, strpljenju i neizmjerne podršci koju su mi pružali tijekom svih šest godina studija.

## 9. POPIS LITERATURE

- [1] Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med*. 2004 Sep 16;351(12):1227-38.
- [2] Morgan T. Turner Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2007;76(3):405-17.
- [3] Mortensen KH, Andersen NH, Gravholt CH. Cardiovascular phenotype in Turner syndrome-  
-integrating cardiology, genetics, and endocrinology. *Endocr Rev*. 2012 Oct;33(5):677-714.
- [4] Sagi L, Zuckerman-Levin N, Gawlik A, Ghizzoni L, Buyukgebiz A, Rakover Y i sur. Clinical  
significance of the parental origin of the X chromosome in turner syndrome. *J Clin  
Endocrinol Metab*. 2007 Mar;92(3):846-52.
- [5] Lippe B. Turner Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1991 Mar;20(1):121-52.
- [6] Frelich J, Irzyniec T, Lepska K, Jeż W. New insights into clinical features, karyotypes, and  
age at diagnosis in women with Turner syndrome. *Endokrynol Pol*. 2019;70(4):342-349.
- [7] Viuff M, Gravholt CH. Turner Syndrome and Fertility. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2022  
Aug;83(4):244-49.
- [8] Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome:  
a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007  
Jan;92(1):10-25.
- [9] Silberbach M, Roos-Hesselink JW, Andersen NH, Braverman AC, Brown N, Collins RT i  
sur. Cardiovascular Health in Turner Syndrome: A Scientific Statement From the American  
Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2018 Oct;11(10):e000048.
- [10] Davis SM, Geffner ME. Cardiometabolic health in Turner syndrome. *Am J Med Genet C  
Semin Med Genet*. 2019 Mar;181(1):52-58.
- [11] Bondy CA. Congenital cardiovascular disease in Turner syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2008  
Jan-Feb;3(1):2-15.

- [12] Hassold TJ. Chromosome abnormalities in human reproductive wastage. *Trends Genet.* 1986;2:105–110.
- [13] Surerus E, Huggon IC, Allan LD. Turner's syndrome in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Sep;22(3):264-7.
- [14] Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1487–95.
- [15] Sachdev V, Matura LA, Sidenko S, Ho VB, Arai AE, Rosing DR i sur. Aortic valve disease in Turner syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1904-9.
- [16] Clark EB. Neck web and congenital heart defects: a pathogenic association in 45 X-O Turner syndrome. *Teratology.* 1984 Jun;29(3):355-61.
- [17] Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). *J Pediatr.* 1998 Nov;133(5):688-92.
- [18] Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. korigirano izdanje. U: *Systema cardiovasculare, Krvnožilni sustav.* Zagreb: Medicinska naklada; 2007. Str. 197-221.
- [19] Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:1226-33.
- [20] Paterick TE, Humphries JA, Ammar KA, Jan MF, Loberg R, Bush M i sur. Aortopathies: etiologies, genetics, differential diagnosis, prognosis and management. *Am J Med.* 2013 Aug;126(8):670-8.
- [21] Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2789-90.
- [22] Niaz T, Poterucha JT, Olson TM, Johnson JN, Craviari C, Nienaber T i sur. Characteristic morphologies of the bicuspid aortic valve in patients with genetic syndromes. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018 Feb;31(2):194-200.
- [23] Junco-Vicente A, Rodríguez I, Solache-Berrocal G, Cigarrán H, Martín M. Válvula aórtica bicúspide: ¿qué debo conocer? Revisión actualizada de sus aspectos clínicos y



fisiopatológicos [Bicuspid aortic valve: what should I know? Updated review of its clinical and pathophysiological aspects]. *Arch Cardiol Mex.* 2020;90(4):520-28.

- [24] Vollebergh FE, Becker AE. Minor congenital variations of cusp size in tricuspid aortic valves. Possible link with isolated aortic stenosis. *Br Heart J.* 1977 Sep;39(9):1006-11.
- [25] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F i sur. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2015 Nov 21;36(44):3075-3128.
- [26] American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; Bonow RO, Carabello BA i sur. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2006 Aug 1;114(5):e84-231.
- [27] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J i sur. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022 Feb 12;43(7):561-632.
- [28] Martín M, Lorca R, Rozado J, Álvarez-Cabo R, Calvo J, Pascual I i sur. Bicuspid aortic valve syndrome: a multidisciplinary approach for a complex entity. *J Thorac Dis.* 2017;9:454-64.
- [29] Aicher D, Fries R, Rodionycheva S, Schmidt K, Langer F, Schäfers HJ. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:127-32.
- [30] Ueshima D, Fovino LN, Brener SJ, Fabris T, Scotti A, Barioli A i sur. Transcatheter aortic valve replacement for bicuspid aortic valve stenosis with first and new generation bioprostheses: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2020 Jan 1;298:76-82.

- [31] Cangussú LR, Lopes MR, Barbosa RHA. The importance of the early diagnosis of aorta coarctation. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2019 Feb;65(2):240-245.
- [32] Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol*. 1998 Feb;51(2):147-58.
- [33] Wooten N, Bakalov VK, Hill S, Bondy CA. Reduced abdominal adiposity and improved glucose tolerance in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jun;93(6):2109-14.
- [34] Lebenthal Y, Levy S, Sofrin-Drucker E, Nagelberg N, Weintrob N, Shalitin S i sur. The Natural History of Metabolic Comorbidities in Turner Syndrome from Childhood to Early Adulthood: Comparison between 45,X Monosomy and Other Karyotypes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Feb 9;9:27.
- [35] Calcaterra V, Brambilla P, Maffè GC, Klersy C, Albertini R, Introzzi F i sur. Metabolic syndrome in Turner syndrome and relation between body composition and clinical, genetic, and ultrasonographic characteristics. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014 Apr;12(3):159-64.
- [36] Gravholt CH, Hjerrild BE, Mosekilde L, Hansen TK, Rasmussen LM, Frystyk J i sur. Body composition is distinctly altered in Turner syndrome: relations to glucose metabolism, circulating adipokines, and endothelial adhesion molecules. *Eur J Endocrinol*. 2006 Oct;155(4):583-92.
- [37] Ostberg JE, Thomas EL, Hamilton G, Attar MJ, Bell JD, Conway GS. Excess visceral and hepatic adipose tissue in Turner syndrome determined by magnetic resonance imaging: estrogen deficiency associated with hepatic adipose content. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):2631-5.
- [38] Zhang Y, Chen RM, Lin XQ, Yuan X, Yang XH. The correlation between serum adipokines levels and metabolic indicators in girls with Turner syndrome. *Cytokine*. 2019 Jan;113:139-143.

- [39] O'Gorman CS, Syme C, Lang J, Bradley TJ, Wells GD, Hamilton JK. An evaluation of early cardiometabolic risk factors in children and adolescents with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jun;78(6):907-13.
- [40] Mavinkurve M, O'Gorman CS. Cardiometabolic and vascular risks in young and adolescent girls with Turner syndrome. *BBA Clin*. 2015 Apr 30;3:304-9.
- [41] Van PL, Bakalov VK, Bondy CA. Monosomy for the X-chromosome is associated with an atherogenic lipid profile. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):2867-70.
- [42] Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ, Luo ML, Yanovski JA, Nelson LM i sur. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jul;89(7):3516-20.
- [43] Gravholt CH, Naeraa RW, Brixen K, Kastrup KW, Mosekilde L, Jørgensen JO i sur. Short-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome decreases fat mass and insulin sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pediatrics*. 2002 Nov;110(5):889-96.
- [44] Van Pareren YK, De Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Drop SL. Effect of discontinuation of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Dec;87(12):5442-8.
- [45] Sienkiewicz-Dianzenza E, Milde K, Frac M. Lekcje wychowania fizycznego w opinii dziewcząt z zespołem Turnera [Declared attitudes of girls with Turner's syndrome towards physical education classes]. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wiekui Rozw*. 2006;12(2):124-6.
- [46] Sienkiewicz-Dianzenza E, Milde K, Tomaszewski P, Frac M. Ocena poziomu aktywności fizycznej dziewcząt z zespołem Turnera [Physical activity of girls with Turner's syndrome]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2011;17(3):134-7.

- [47] Naess EE, Bahr D, Gravholt CH. Health status in women with Turner syndrome: a questionnaire study on health status, education, work participation and aspects of sexual functioning. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 May;72(5):678-84.
- [48] Sayed A, Munir M, Bahbah EI. Aortic Dissection: A Review of the Pathophysiology, Management and Prospective Advances. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(4):e230421186875.
- [49] Kriksciuniene R, Ostrauskas R, Zilaitiene B. Aortopathies in Turner syndrome -- new strategies for evaluation and treatment. *Endokrynol Pol*. 2015;66(1):58-65.
- [50] Mortensen KH, Erlandsen M, Andersen NH, Gravholt CH. Prediction of aortic dilation in Turner syndrome--the use of serial cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Jun 6;15(1):47.
- [51] Obara-Moszynska M, Rajewska-Tabor J, Rozmiarek S, Karmelita-Katulaska K, Kociemba A, Rabska-Pietrzak B i sur. The Usefulness of Magnetic Resonance Imaging of the Cardiovascular System in the Diagnostic Work-Up of Patients With Turner Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Oct 16;9:609.
- [52] Quezada E, Lapidus J, Shaughnessy R, Chen Z, Silberbach M. Aortic dimensions in Turner syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015 Nov;167A(11):2527-32.
- [53] Wang TKM, Desai MY. Thoracic aortic aneurysm: Optimal surveillance and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2020 Aug 31;87(9):557-68.
- [54] Baliga RR, Nienaber CA, Bossone E, Oh JK, Isselbacher EM, Sechtem U i sur. The role of imaging in aortic dissection and related syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Apr;7(4):406-24.

## **10. ŽIVOTOPIS**

Monika Tokić rođena je 28.6.1998. godine u Virovitici. Školovala se u Slatini. Osnovnu školu Eugena Kumičića završila je 2013. godine kao učenica i sportašica generacije. Srednju školu Marka Marulića, smjer opća gimnazija, završila je 2017. godine, također kao sportašica generacije. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala je 2017. godine. Nagrađena je Dekanovom nagradom za izvrsnost u akademskoj godini 2018./2019. Tijekom šeste godine studija djelovala je kao demonstrator na Katedri za kirurgiju.