

UNIVERZITET U BEOGRADU

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Jovana T. Juloski

**DINAMIKA RASTA  
KRANIOFACIJALNOG KOMPLEKSA  
OSOBA SA TARNER SINDROMOM**

doktorska disertacija

Beograd, 2012.

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF DENTISTRY

Jovana T. Juloski

**CRANIOFACIAL GROWTH  
IN TURNER SYNDROME PATIENTS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2012.

**STOMATOLOŠKI FAKULTET UNIVERZITETA U BEOGRADU**

**KLJUČNA DOKUMENTACIONA INFORMACIJA**

Redni broj  
**RBR**

Identifikacioni broj  
**IBR**

Tip dokumenta  
**TD** monografska publikacija

Tip zapisa  
**TZ** tekstualni štampani materijal

Vrsta rada  
**VR** doktorska disertacija

Autor  
**AU** Dr Jovana T. Juloski

Mentor  
**MN** Prof. dr Branislav Glišić

Naslov rada  
**NR** Dinamika rasta kraniofacijalnog kompleksa osoba sa Turner sindromom

Jezik publikacije  
**JZ** srpski

Jezik izvoda  
**JI** srpski, engleski

Zemlja publikovanja  
**ZP** Republika Srbija

Godina  
**GO** 2012.

Izdavač  
**IZ** autorski reprint

Mesto i adresa  
**MA** Matice srpske 46/18, 11 160 Beograd

Fizički opis rada  
**FO**

116 strana, 8 poglavlja, 11 slika, 11  
dijagrama, 37 tabela, 124 reference

Naučna oblast  
**NO**

stomatologija

Naučna disciplina  
**ND**

ortopedija vilica (ortodoncija)

Predmetna odrednica / Ključne reči  
**PO**

Tarner sindrom, morfologija  
kraniofacijalnog kompleksa, rast  
kraniofacijalnog kompleksa, dinamika  
rasta, hormon rasta

Univerzalna decimalna klasifikacija  
**UDK**

(043.3)

Čuva se  
**ČU**

u biblioteci Stomatološkog fakulteta  
Rankeova 4, 11 000 Beograd

Datum prihvatanja teze  
**DP**

Datum odbrane  
**DO**

Članovi komisije za odbranu teze  
**KO**

Predsednik komisije:  
Prof. dr Ivana Ščepan  
Stomatološki fakultet u Beogradu

Član komisije:  
Doc. dr Predrag Nikolić  
Stomatološki fakultet u Beogradu

Član komisije:  
Doc. dr Predrag Vučinić  
Klinika za stomatologiju,  
Medicinski fakultet u Novom Sadu

**SCHOOL OF DENTISTRY UNIVERSITY OF BELGRADE**

**KEY WORD DOCUMENTATION**

Accession number  
**ANO**

Identification number  
**INO**

Document type  
**DT** a monograph

Type of record  
**TR** textual printed material

Contents code  
**CC** doctoral thesis

Author  
**AU** Jovana Juloski, DDS

Mentor  
**MN** Professor Branislav Glišić

Title  
**TI** Craniofacial growth  
in Turner syndrome patients

Language of text  
**LT** Serbian

Language of abstract  
**LA** Serbian, English

Country of publication  
**CP** the Republic of Serbia

Publication year  
**PY** 2012.

Publisher  
**PU** author's reprint

Publication place  
**PP** Matice srpske 46/18, 11 160 Belgrade

Physical description  
**PD** 116 pages, 8 chapters, 11 figures, 11 diagrams, 37 tables, 124 references

Scientific field  
**SF** dentistry

Scientific discipline  
**SD** dentofacial orthopaedics (orthodontics)

Subject / Key words  
**SKW** Turner syndrome, craniofacial complex morphology, craniofacial growth, growth rate and pattern, growth hormone

Universal decimal classification  
**UDC** (043.3)

Holding data  
**HD** Library, School of Dentistry  
Rankeova 4, 11 000 Belgrade

Accepted by the Scientific Board  
**ASB**

Defended  
**DE**

Thesis Defense Board  
**DB** President of the Board:  
Professor Ivana Šćepan  
School of Dentistry, Belgrade

Member of the Board:  
Assistant professor Predrag Nikolić  
School of Dentistry, Belgrade

Member of the Board:  
Assistant professor Predrag Vučinić  
Clinic of Stomatology,  
School of Medicine, Novi Sad

## Sažetak

Morfologija kraniofacijalnog kompleksa osoba sa Turner sindromom je podrobno ispitana, dok su podaci o dinamici rasta oskudni u literaturi. Kako je hormon rasta sve više zastupljen u lečenju ovih pacijentkinja, javila se potreba za ispitivanjem morfologije i rasta kraniofacijalnog kompleksa osoba sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta.

Ciljevi ove disertacije bili su da se ispita da li se i u kojoj meri morfologija i rast kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta razlikuje od zdravih devojčica.

Razlike u morfologiji kraniofacijalnog kompleksa ustanovljene su na osnovu rendgen-kefalometrijske analize 21-og profilnog snimka glave devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta i 46 snimaka zdravih devojčica. Kako bi se ispitao rast kraniofacijalnog kompleksa svi snimci su, na osnovu stadijuma skeletne zrelosti vratnih pršljenova, podeljeni u dve podgrupe („pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“). Dinamika rasta ispitana je na osnovu promena između podgrupa kao i rezultata superponiranja 10 parova snimaka glave devojčica ispitivane grupe.

Morfologija kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta se razlikovala od morfologije zdravih po bimaksilarnom retrognatizmu, nedovoljno razvijenom telu i prerazvijenoj grani donje vilice i većim visinama lica. Do perioda intenzivnog rasta nisu uočene razlike u rastu kraniofacijalnog kompleksa između devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta i zdravih devojčica. Tokom perioda intenzivnog rasta, razlike u dinamici i intenzitetu rasta dovele su do promena u morfologiji kraniofacijalnog kompleksa. Ustanovljeno je da je kod devojčica sa Turner sindromom pravac rasta vilica takav da dovodi do bimaksilarnog retrognatizma i da postoji razlika u intenzitetu rasta vilica i visina lica. Nije ustanovljena razlika u dinamici i intenzitetu rasta ostalih struktura.

Rast kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta se, po dinamici i intenzitetu, u određenoj meri razlikuje od rasta zdravih osoba što uzrokuje karakterističnu morfologiju kraniofacijalnog kompleksa.

## **Abstract**

The morphology of craniofacial complex in Turner syndrome patients has been studied thoroughly, while data on growth pattern and rate are still scarce. Since growth hormone therapy is implemented in treatment of these patients, there was a need for exploring the craniofacial morphology and growth of Turner syndrome patients treated with growth hormone.

The main aim of this doctoral dissertation was to examine the morphology and craniofacial complex growth of Turner syndrome patients treated with growth hormone and to compare them with healthy controls.

Twenty one lateral cephalometric radiographs of Turner syndrome girls were compared to 46 radiographs of healthy controls, in order to establish the differences in craniofacial morphology. In order to examine the growth, the groups were divided according to cervical vertebral maturation stage into subgroups (“pre-growth” and “growth”). The craniofacial growth was assessed according to changes between subgroups and by superimposing 10 pairs of cephalograms of examined group.

The craniofacial morphology in Turner syndrome patients treated with growth hormone was characterised by bimaxillar retrognathism, underdeveloped mandible, overdeveloped mandibular ramus and longer facial heights, when compared to healthy controls. The craniofacial growth did not differ between examined groups during pre-growth period. On the contrary, during growth period altered growth rate and pattern of craniofacial complex in Turner syndrome group caused the differences in craniofacial morphology. It has been established that both upper and lower jaws grow in such direction that causes bimaxillar retrognathism and that there is a difference in growth rate of jaws and facial heights in girls with Turner syndrome. Other structures did not exhibit differences in growth rate and pattern.

The craniofacial growth of Turner syndrome patients treated with growth hormone differs in growth rate and pattern, when compared with healthy controls, which causes distinctive craniofacial morphology.



## Sadržaj

<b>1. Uvod</b>	<b>1</b>
<b>2. Pregled literature</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Hromozomske aberacije</b>	<b>5</b>
2.1.1 Numeričke aberacije	5
2.1.2 Strukturne aberacije	7
<b>2.2 Tarner sindrom (<i>Turner syndrome</i>)</b>	<b>8</b>
2.2.1 Definicija	8
2.2.2 Istorijat	8
2.2.3 Etiologija	9
2.2.4 Učestalost	10
2.2.5 Klinička slika	11
2.2.6 Dijagnoza	14
2.2.7 Diferencijalna dijagnoza	14
2.2.8 Terapija	15
<b>2.3 Rast kod osoba sa Tarner sindromom</b>	<b>17</b>
2.3.1 Telesna visina	17
2.3.2 Skeletno sazrevanje	17
2.3.3 Stimulacija rasta	18
2.3.4 Etiologija poremećaja rasta	19
2.3.5 Ekspresija SHOX gena	21
<b>2.4 Kraniofacijalni kompleks osoba sa Tarner sindromom</b>	<b>22</b>
2.4.1 Morfologija kraniofacijalnog kompleksa osoba sa Tarner sindromom	22

2.4.2 Etiološki faktori koji utiču na morfologiju kraniofacijalnog kompleksa osoba sa Turner sindromom	23
<b>2.5 Uticaj aneuploidije polnih hromozoma na morfologiju kraniofacijalnog kompleksa</b>	<b>25</b>
<b>2.6 Uticaj hormona rasta na kraniofacijalni kompleks</b>	<b>26</b>
<b>3. Ciljevi</b>	<b>27</b>
<b>4. Pacijentkinje i metode</b>	<b>29</b>
4.1 Pacijentkinje	30
4.2 Metode	31
4.3 Rendgen-kefalometrijska analiza	32
4.4 Statistička obrada podataka	35
<b>5. Rezultati</b>	<b>37</b>
<b>5.1 Morfologija kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta</b>	<b>38</b>
5.1.1 Oblik i veličina kranijalne baze	43
5.1.2 Morfologiju skeleta lica u sagitalnom pravcu	44
5.1.3 Morfologiju skeleta lica u vertikalnom pravcu	46
5.1.4 Razvijenost viličnih baza i odnos viličnih baza prema prednjoj kranijalnoj bazi	48
5.1.5 Tip rasta lica i vilica	51
<b>5.2 Dinamika rasta kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta – studija preseka</b>	<b>55</b>
5.2.1 Promena oblika i veličine kranijalne baze tokom rasta	57
5.2.2 Promene u morfologiji skeleta lica u sagitalnom pravcu nastale tokom rasta	60
5.2.3 Promene u morfologiji skeleta lica u vertikalnom pravcu nastale tokom rasta	64
5.2.4 Rast viličnih baza i promena odnosa viličnih baza prema prednjoj kranijalnoj bazi	67

5.2.5 Rast lica i vilica	72
<b>5.3 Dinamika rasta kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta – longitudinalna studija</b>	<b>78</b>
<b>6. Diskusija</b>	<b>86</b>
6.1 Kranijalna baza	90
6.2 Skelet lica u sagitalnom pravcu	94
6.3 Skelet lica u vertikalnom pravcu	96
6.4 Razvijenost viličnih baza i odnos viličnih baza prema prednjoj kranijalnoj bazi	98
6.5 Tip rasta lica i vilica	101
<b>7. Zaključci</b>	<b>103</b>
<b>8. Literatura</b>	<b>106</b>



# **1. Uvod**

## 1. Uvod

Aneuploidije polnih hromozoma predstavljaju grupu najčešćih hromozomskih poremećaja kod živorođene dece (Hall H i sar.; 2006), a jedina monozomija među živorođenima je monozomija X hromozoma - Turner sindrom. Turner sindrom je relativno čest kod žena (Stochholm K i sar.; 2006), na oko 100 000 živorođenih devojčica rađaju se 53 sa ovim sindromom (Nielsen J i Wohler M; 1991). Fenotipske karakteristike osoba sa Turner sindromom su:

- nizak i usporen rast kao jedini stalni znak (Gravholt CH; 2004),
- odsustvo jajnika i primarna gonadna insuficijencija koje uzrokuju slabo izražene seksualne karakteristike, izostanak razvoja grudi, amenorea sa povećanim nivoom folikulo-stimulirajućeg hormona (Reindollar RH; 2011; Bondy CA; 2007),
- različite urođene srčane i bubrežne anomalije, promene na koži i derivatima kože, otoci šaka i stopala (Gravholt CH; 2004; Ranke MB i Saenger P; 2001).

Obzirom na raznorodne fenotipske karakteristike neophodan je multidisciplinarni pristup prilikom sprovođenja terapije, redovan monitoring i tretman postojećih poremećaja (Ranke MB i Saenger P; 2001). Kako je nizak i usporen rast najčešći simptom ovog sindroma, u poslednje vreme sprovodi se terapija hormonom rasta u cilju ubrzavanja rasta i normalizacije telesne visine do prosečnih vrednosti (Ross J i sar.; 2011; van Pareren YK i sar.; 2003; Sas TCJ i sar.; 1999).

Ustanovljeno je da, pored opisanih telesnih fenotipskih karakteristika, odrasle osobe sa Turner sindromom koje nisu primale hormon rasta imaju karakterističnu morfologiju kraniofacijalnog kompleksa (Gron M i sar.; 1999; Babic M i sar.; 1993; Peltomaki T i sar.; 1989; Jensen BL; 1985; Filipsson R i sar.; 1965). Kod devojčica sa Turner sindromom, kao i kod odraslih, promene su najizraženije u obliku kranijalne baze i položaju donje vilice u sagitalnoj i vertikalnoj ravni (Dumancic J i sar.; 2010; Midtbo M i sar.; 1996; Rongen-Westerlaken C i sar.; 1992). Kako se terapija hormonom rasta sprovodi tek odnedavno, podaci o morfologiji kraniofacijalnog kompleksa osoba sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta su i dalje oskudni u literaturi.

Pored Turner sindroma, kod različitih tipova poremećaja telesnog razvoja sprovodi se terapija hormonom rasta. Longitudinalne studije rasta kod dečaka sa idiopatski niskim rastom i dečaka sa nedostatkom hormona rasta su pokazale da je terapija hormonom rasta stimulisala i rast skeleta kraniofacijalnog kompleksa (Kjellberg H i Wikland KA; 2007). Kod osoba sa Turner sindromom hormon rasta utiče na povećanje dužine donje vilice, najviše zbog vertikalnog rasta vilične grane, a time i na smer rasta donje vilice (Hass AD i sar.; 2001; Rongen-Westerlaken C i sar.; 1993). Korišćenje hormona rasta u svakodnevnoj praksi će omogućiti opširnija saznanja o uticaju hormona rasta na rast i morfologiju kraniofacijalnog kompleksa kod osoba sa Turner sindromom.

## **2. Pregled literature**



## 2.1 Hromozomske aberacije

U oblasti humane citogenetike nekoliko izuzetno važnih otkrića dogodilo se 1959. godine: otkriveni su dokazi za novu grupu humanih genetičkih poremećaja i dokazano je da višak ili nedostatak hromozoma dovode do nastanka prepoznatljivih sindroma (Hall H i sar.; 2006). Skoro istovremeno je nekoliko grupa autora otkrilo prisustvo dodatnog autozoma kod osoba sa Daun sindromom (*Down syndrome*) (Jacobs P i sar.; 1959b; Lejeune J i sar.; 1959), trizomije polnih hromozoma kod Klinefelter sindroma (*Klinefelter syndrome*) i sindroma 47,XXX (Jacobs P i sar.; 1959a; Jacobs PA i Strong JA; 1959) i monozomiju polnih hromozoma kod Turner sindroma (*Turner syndrome*) (Ford CE i sar.; 1959). Od tog perioda usledila su brojna saznanja o fenotipskim karakteristikama, etiologiji, dijagnozi i terapiji kod različitih hromozomskih aberacija.

### 2.1.1 Numeričke aberacije

Numeričke aberacije predstavljaju odstupanje od normalnog broja hromozoma u kariotipu, haploidan ( $n$ ) za zrelu polnu ćeliju odnosno diploidan ( $2n$ ) za somatsku ćeliju. U numeričke aberacije se ubrajaju (Hartl D i Ruvolo M; 2012):

- poliploidije (umnožavanje celokupnog haploidnog hromozomskog seta)
- aneuploidije (povećanje – trizomija, tetrazomija, pentazomija ili smanjenje - monozomija broja hromozoma u pojedinim hromozomskim parovima). Aneuploidije najčešće nastaju zbog grešaka tokom sparivanja homologih hromozoma u mejozi. Nesparivanju tokom mejoze su najpodložniji hromozomi G grupe (21 i 22) i polni hromozomi (X i Y). Ovi hromozomi normalno imaju samo jedno mesto na kome se odvija razmena genetičkog materijala (*crossing over*) između nesestrinskih hromatida: kod hromozoma 21 i 22 jer su najmanji, a kod X i Y hromozoma jer je region sparivanja ograničen na pseudoautozomalni deo. Ako ne dođe do razmene genetičkog materijala i ova jedina hijazma nije prisutna, ne postoji mehanizam koji će obezbediti pravilnu raspodelu homologih hromozoma prema suprotnim polovima

(Martin RH; 2008). Za razliku od autozomnih aneuploidija koje najčešće nastaju zbog poremećaja u gametogenezi kod majke (Martin RH; 2008), aneuploidije polnih hromozoma najčešće nastaju zbog gubitka ili viška očevog hromozoma (Hall H i sar.; 2006).

Poliploidije i monozomije autozoma kod čoveka nisu kompatibilne sa životom. Trizomije autozoma, ukoliko nisu letalne izazivaju veoma teške poremećaje razvoja, mentalnu retardaciju i mnogobrojne kongenitalne anomalije (Hartl D i Ruvolo M; 2012).

Aneuploidije polnih hromozoma (45,X, 47,XXX, 47,XXY, 47,XYY sindromi) predstavlja grupu najčešćih hromozomskih poremećaja kod živorođene dece (Hall H i sar.; 2006). Jedina monozomija među živorođenima je monozomija X hromozoma - Turner sindrom (Hall H i sar.; 2006). Poremećaji vezani za višak X hromozoma kod žena izazivaju manje štetne posledice, a kod muškaraca se najčešće odnose na sterilitet i poremećaj diferencijacije pola.

Osobe ženskog pola sa trizomijom hromozoma X (47,XXX) uglavnom su bez fenotipskih anomalija, ređe se javlja blaga mentalna retardacija i sterilitet (Tartaglia NR i sar.; 2010). Tetrazomije (48,XXXX) i pentazomije (49,XXXXX) X hromozoma udružene su sa jače izraženom mentalnom retardacijom i poremećajima u razvoju (Lenroot RK i sar.; 2009).

Višak X hromozoma kod muškarca dovodi do nastanka Klinefelter sindroma (47,XXY) koji se karakteriše hipogonadizmom, evnuhoidnom konstitucijom i sterilitetom (Tuttelmann F i Gromoll J; 2010). Svaki dodatni X hromozom (48,XXXXY ili 49,XXXXXY) dovodi do težih anomalija plodnosti i do povećanja stepena mentalne retardacije (Lenroot RK i sar.; 2009).

Usled nerazdvajanja hromatida Y hromozoma nastaje gamet sa dva Y hromozoma i sindrom 47,XYY (Stochholm K i sar.; 2010) koji može biti udružen sa agresivnim ponašanjem i smanjenom inteligencijom (Lenroot RK i sar.; 2009).

## 2.1.2 Strukturne aberacije

U strukturne aberacije se ubrajaju odstupanja od normalne strukture hromozoma. U zavisnosti od toga da li strukturne aberacije utiču na fenotip nosioca dele se na nebalansirane (uvek imaju štetan fenotipski efekat) i balansirane (nisu štetne po nosioca aberacije, ali se fenotipski efekti mogu ispoljiti kod njihovih potomaka) (Hartl D i Ruvolo M; 2012).

Strukturne aberacije koje mogu biti od važnosti za razumevanje Turner sindroma su (Djordjevic VA i sar.; 2010; Bondy CA; 2007):

- delecija - nebalansirana strukturna anomalija hromozoma kod koje dolazi do prekida i gubitka prekinutog dela hromozoma i sledstveno tome do monozomije za određen deo hromozoma. Delecija kratkog kraka X hromozoma je bitna za nastanak Turner sindroma (46,X, del(Xp)) (Ranke MB; 1990), a izraženost fenotipskih obeležja zavisi od lokalizacije delecije i količine izgubljenog hromozomskog materijala;

- ring hromozom - nebalansirana aberacija kod koje postoji dvostruka terminalna delecija koja dovodi do tendencije ka spajanju prekinutih krajeva i formiranja prstenaste formacije. Ukoliko se X hromozom zatvori u prstenastu formu nastaje Turner sindrom (46,X,r(X)) (Ranke MB; 1990);

- izohromozom – aberantni hromozom koji ima duplikaciju jednog svog kraka i deleciju drugog, takođe je nebalansirana aberacija. Osoba sa ovom aberacijom ima monozomiju jednog kraka i trizomiju drugog kraka određenog hromozoma. Potpuni fenotip Turner sindroma se javlja kod osoba sa izohromozomom za duge krake X hromozoma (46,X,i(Xq)) (Ranke MB; 1990);

- translokacija – preraspodela naslednog materijala između dva ili više hromozoma.

## 2.2 Tarner sindrom (*Turner syndrome*)

### 2.2.1 Definicija

Tarner sindrom je sindrom koji se javlja kod žena (Stochholm K i sar.; 2006), karakterišu ga fenotipska obeležja (Ullrich O; 1949; Turner HH; 1938) u kombinaciji sa potpunim ili delimičnim nedostatkom X hromozoma, sa ili bez prisutnog mozaicizma (Ferguson-Smith MA; 1965). Smatra se da samo osobe koje imaju i karakterističan fenotip i genotip imaju Tarner sindrom (Bondy CA; 2007; Saenger P i sar.; 2001).

### 2.2.2 Istorijat

Američki endokrinolog Henri Tarner (*Henry Turner*) (slika 2.2.2 (a)) je 1938. godine prikazao sedam žena niskog rasta i slabo izraženih seksualnih karakteristika, sa povećanim uglom lakatnog zgloba (*cubitus valgus*) i karakterističnim naborima kože na vratu (*pterygium colli*) (Turner HH; 1938). Po njemu je ovaj sindrom, u to vreme nepoznate etiologije, dobio naziv Tarner sindrom.



Slika 2.2.2 (a) Henri Tarner (1892-1970)

U Evropi je pedijatar Oto Ulrich (*Otto Ullrich*) (slika 2.2.2 (b)) 1930. godine opisao pacijentkinje karakterističnog izgleda kod kojih postoji zastoj u sazrevanju, nizak rast, duplikatura kože na vratu zbog koje se stvara utisak kratkog vrata, hipoplastične bradavice, povećan ugao lakatnog zgloba i kongenitalni limfedem (Ullrich O; 1949). Kako bi se odalo priznanje doktorima koji su ovaj sindrom nezavisno opisali, naziva se i Ulrich-Tarner sindrom (*Ullrich-Turner syndrome*).



Slika 2.2.2 (b) Oto Ulrich (1894-1957)

Vilkins i Flajšman (*Lawson Wilkins i Walter Fleischmann*) su 1944. godine ustanovili odsustvo jajnika, odnosno prisustvo fibroznih traka na mestu jajnika kod osoba sa Turner sindromom (Wilkins L i Fleischmann W; 1944). Doktor Čarls Ford (*Charles Ford*) je 1959. godine objavio rad u kome je prikazan kariotip sa potpuno odsutnim jednim X hromozomom (45,X), nađen kod četrnaestogodišnje devojčice sa karakteristikama Turner sindroma (Ford CE i sar.; 1959). Ovaj nalaz je odbacio ranija mišljenja da je u osnovi Turner sindroma muški genotip (46,XY) koji zbog primarnog hipogonadizma dovodi do ispoljavanja ženskog fenotipa (Jost A; 1972).

### 2.2.3 Etiologija

U osnovi Turner sindroma može biti numerička (kompletna monozomija X hromozoma (45,X)) i strukturna aberacija polnih hromozoma (Ranke MB; 1990). Od strukturnih anomalija X hromozoma češće se javljaju: izohromozom za duge krake X hromozoma i ring X hromozom (Bondy CA; 2007), dok su delecija kratkog kraka X hromozoma ili translokacija dela X hromozoma na autozomne hromozome ređe (Djordjevic VA i sar.; 2010).

Ukoliko dođe do gubitka ili nerazdvajanja X hromozoma tokom mitoze u postzigotnom periodu, mogu se pojaviti dve ili više populacija ćelija sa različitim brojem polnih hromozoma kod iste osobe (45,X/46,XX; 45,X/46,XX/47,XXX). U tom slučaju govorimo o mozaicizmu polnih hromozoma, koji se fenotipski ispoljava kao Turner sindrom (Ranke MB; 1990; Ferguson-Smith MA; 1965). Kod mozaicizma, pored gubitka može doći i do strukturne aberacije polnih hromozoma (45,X/46,X,i(Xq); 45,X/46,XX,del(Xp)) (Park JP i sar.; 1999; Kuznetzova T i sar.; 1995).

U Srbiji ovaj sindrom je najčešće prisutan u formi potpune monozomije (45,X), kod 48.8% pacijentkinja, dok su strukturne aberacije (i(Xq), r(X), del(Xp), t(X;1)) prisutne kod 38.7%, a najređe je zastupljena mozaična forma (45,X/46,XX), kod 9.7% pacijentkinja (Djordjevic VA i sar.; 2010). Učestalost različitih kariotipova Turner sindroma kod nas, uporediva je sa rezultatima stranih istraživača (Kuznetzova T i sar.; 1995). Ustanovljeno je i to da je prisutan X hromozom u 77% slučajeva poreklom od majke (Damnjanovic T i sar.; 2007), odnosno da je najverovatniji uzrok

neadekvatna razmena genetičkog materijala u toku spermatogeneze kod oca (Hall H i sar.; 2006). Samo jedna trećina pacijentkinja ima X hromozom poreklom od oca, što se objašnjava činjenicom da majke imaju dva X hromozoma od kojih će jedan preneti na potomstvo, dok očevi imaju samo jedan, pa je mogućnost gubitka X hromozoma kod potomaka povećana (Bondy CA; 2006).

Neki istraživači smatraju da potpuna monozomija X hromozoma ne postoji, jer takva individua ne bi mogla da preživi intrauterini razvoj. Ova pretpostavka je potvrđena prisustvom mozaicizma prilikom ispitivanja različitih vrsta tkiva osoba za koje se smatralo da imaju monozomiju X hromozoma. Postavlja se pitanje u kojoj meri bi trebalo da bude izražen mozaicizam da bi se smatralo da osoba ima Turner sindrom (Gravholt CH; 2004). Zbog toga se i u definiciji Turner sindroma spominje i karakterističan fenotip i genotip (Bondy CA; 2007; Saenger P i sar.; 2001).

Fenotipske karakteristike žena sa Turner sindromom nastaju zbog disbalansa hromozoma (promena u količini euhromatina ili regiona koji su izbegli inaktivaciju) i nedovoljne ekspresije gena vezanih za X hromozom (Ogata T i Matsuo N; 1995). Nespecifični efekti aneuploidije, kao što je poremećaj rasta, javljaju se kod različitih sindroma izazvanih aneuploidijama (Zinn AR i Ross JL; 1998). Fiziološki je da se kod zdravih žena (46,XX) jedan od X hromozoma inaktivira ubrzo nakon fertilizacije, tokom procesa lajonizacije koji je Meri Lajon (*Mery Lyon*) opisala 1961. godine. Iako je jedan od X hromozoma inaktivan, neki od njegovih gena ostaju aktivni uključujući gene na pseudoautozomalnom regionu 1 kratkog kraka. U suprotnom ne bi postojala razlika u funkcionalnoj dozi gena između osoba sa kariotipom 45,X i 46,XX. Haploinsuficijencija onih gena koji bi inače izbegli inaktivaciju, dovodi do manifestacije obeležja karakterističnih za ovaj sindrom (Blaschke RJ i Rappold GA; 2000; Zinn AR i Ross JL; 1998; Ellison JW i sar.; 1997; Rao E i sar.; 1997).

#### 2.2.4 Učestalost

Turner sindrom je čest poremećaj polnih hromozoma kod žena sa mnogo većom prenatalnom od postnatalne učestalosti (Gravholt CH; 2004). Procenjuje se da obuhvata 1-2% svih začeca (Hall H i sar.; 2006). Međutim, kod 99% embriona ili fetusa sa Turner sindromom dolazi do spontanog pobačaja u toku prvog ili drugog

trimestra trudnoće (Hook EB i Warburton D; 1983). Sa učestalošću od 14-21% monozomija X hromozoma se ubraja među češće uzroke spontanih pobačaja (Shearer BM i sar.; 2011). Na oko 100 000 živorođenih devojčica rađaju se 53 sa ovim sindromom (Nielsen J i Wohler M; 1991).

U više od 50% slučajeva dijagnoza Turner sindroma se postavlja nakon šeste godine života (Simm D i sar.; 2008). Prosečna starost devojčica u trenutku postavljanja dijagnoze je 13 godina kod monozomije X hromozoma, 14 godina kod izohromozoma i oko 19 godina za osobe sa drugim kariotipovima (Stochholm K i sar.; 2006). Na rođenju ili u periodu detinjstva sindrom se dijagnostikuje na osnovu prisutnog limfedema, fenotipskih karakteristika i srčanih anomalija. Kasnije tokom života Turner sindrom se dijagnostikuje na osnovu niskog rasta ili zastoja u rastu u skoro 90% slučajeva (Simm D i sar.; 2008). To objašnjava činjenicu da je 2006.godine dijagnostikovano oko 40 osoba sa Turner sindromom na 100 000 žena rođenih u periodu 1970-1980. godine, dok je značajno manje onih rođenih u periodu 1980-2000. godine kod kojih je u trenutku sprovođenja studije bila postavljena dijagnoza (Stochholm K i sar.; 2006). Zbog kasnijeg postavljanja dijagnoze postoji privid smanjene učestalosti ovog sindroma.

Tačan broj osoba sa dijagnostikovanim Turner sindromom u Srbiji nije poznat. Na osnovu podataka iz Baze za stacionarno lečena lica Zavoda za javno zdravlje, u Srbiji je u periodu od 1992. do 2004. godine lečeno ukupno 197 osoba sa ovom dijagnozom. Pretpostavlja se da je realan broj nešto veći. Na Institut za majku i dete „dr Vukan Čupić“ trenutno se javlja oko 40 devojčica mlađih od 18 godina radi kontrolnih pregleda i sprovođenja potrebne terapije.

### 2.2.5 Klinička slika

Klinička slika kod pacijentkinja sa Turner sindromom može varirati od blage, kada je ispoljena samo jedna od fenotipskih karakteristika, do veoma izražene, kada su kod jedne osobe prisutne sve opisane karakteristike. Ispoljavanje karakterističnih obeležja varira u toku života pacijentkinja, a težina kliničke slike nije u potpunosti usklađena sa kariotipom. Nizak i usporen rast je jedini stalni znak (Brook CG i sar.; 1974; Ferguson-Smith MA; 1965) koji se javlja u preko 95% slučajeva (Saenger P i

sar.; 2001). To je najčešći i najlakše prepoznatljiv znak Turner sindroma (Lyon AJ i sar.; 1985).

Prenatalna dijagnoza je verovatna ako se ustanovi prisustvo cističnog higroma, urođeno suženje aorte, bubrežnih anomalija i zastoja rasta fetusa (Saenger P i sar.; 2001). Analiza kariotipa fetalnih ćelija je neophodna za potvrdu dijagnoze (Bondy CA; 2007; Saenger P i sar.; 2001). Prenatalno ustanovljenu dijagnozu je potrebno potvrditi i nakon rođenja, obzirom da je postnatalni konstitucionalni kariotip nepredvidiv, naročito kod mozaicizma (Batch J; 2002), jer zavisi od odnosa aberantnih i normalnih ćelijskih linija u različitim tkivima tokom diferencijacije (Ferguson-Smith MA; 1965).

Na rođenju devojčice su sitnije, telesna masa i dužina su ispod prosečnih vrednosti za odgovarajuću populaciju (Davenport ML i sar.; 2002; Brook CG i sar.; 1974). Rast je usporen od prve godine života tako da je u 50% slučajeva telesna visina ovih devojčica ispod petog percentila već u 18-om mesecu (Davenport ML i sar.; 2002). Ukoliko se kod ženskog novorođenčeta ili odojčeta primeti otok šaka i stopala, povećana debljina vratnog nabora kože (*nuchal translucency*), anomalije levog srca kao što su urođeno suženje aorte ili hipoplasično levo srce, niska kosmatost na vratu, nisko postavljene ušne školjke i nerazvijena donja vilica trebalo bi posumnjati na Turner sindrom (Saenger P i sar.; 2001).

U toku detinjstva dolazi do smanjenja brzine rasta. U sedmoj godini telesna visina je ispod trećeg percentila za hronološki uzrast (Lyon AJ i sar.; 1985). Prisutan je i blag zastoj u skeletnom sazrevanju (Even L i sar.; 1998). Uočljivo je i povećanje nivoa folikulostimulirajućeg hormona. Pored karakteristika opisanih za period novorođenčeta i odojčeta mogu se primetiti i povećan ugao lakatnog (*cubitus valgus*) i kolenog zgloba (*genu valgum*), hipoplastični, duboko usađeni i hiperkonveksni nokti, brojni pigmentni nevusi na koži, kratka četvrta metakarpalna kost kao i hronična infekcija srednjeg uha. Grudni koš je širok, a bradavice hipoplastične (Bondy CA; 2007; Morgan T; 2007; Saenger P i sar.; 2001). Od kardiovaskularnih anomalija najčešće su: bikuspidni aortni zalisci, urođeno suženje aorte i povišen pritisak nepoznate etiologije (Kim HK i sar.; 2011). Česte su i bubrežne anomalije: udvojeni ureteri, potkovičasti bubreg i nepravilan položaj krvnih sudova hilusa bubrega (Carvalho AB i sar.; 2010).



Karakteristike lica su uska gornja vilica sa visoko zasvođenim nepcem i nedovoljno razvijena i distalno postavljena donja vilica (Slika 2.2.5) (Bondy CA; 2007; Lopez ME i sar.; 2002). Povećani karijes i gingivalni indeksi ukazuju na veći rizik za pojavu karijesa i nastanak oboljenja parodontijuma (Faggella A i sar.; 2006; Lopez ME i sar.; 2002). Meziiodistalni promer zuba je manji zbog tanje gleđi i manje količine dentina, naročito kod donjih kutnjaka (Faggella A i sar.; 2006; Zilberman U i sar.; 2000). Nedostatak X hromozoma, na kome se nalazi gen za amelogenin, utiče na količinu i kvalitet amelogenina što utiče na stvaranje gleđi (Faggella A i sar.; 2006). Češće su anomalije korenova naročito donjih pretkutnjaka, korenovi su kraći ili su formirana dva korena (Kusiak A i sar.; 2005; Lopez ME i sar.; 2002). Prilikom sprovođenja endodontske terapije trebalo bi imati u vidu ove karakteristike. Kod pacijentkinja sa Turner sindromom češća je pojava rascepa, u odnosu na opštu populaciju (Lopez ME i sar.; 2002).



**Slika 2.2.5** Prikaz karakteristika lica Turner sindroma: distalno postavljena donja vilica, uskost gornje vilice, sitni zubi, brojni pigmentni nevuši po koži, nisko postavljene ušne školjke.

Usporen rast rezultuje smanjenom definitivnom telesnom visinom (Davenport ML i sar.; 2002) koja je za oko 20 cm ispod prosečne visine za populaciju ukoliko nije stimulisan rast (Saenger P i sar.; 2001), a u korelaciji je s srednjom visinom roditelja (Brook CG i sar.; 1974). Posle desete godine života dolazi do još izraženijeg zastoja u skeletnom sazrevanju (Even L i sar.; 1998). Kod adolescentkinja izostaje razvoj grudi, ne dolazi do ispoljavanja znakova puberteta, prisutna je amenorea sa povećanim nivoom folikulostimulirajućeg hormona (Saenger P i sar.; 2001). Nalaz odsustva jajnika i sledstvena primarna gonadna insuficijencija prisutan je kod većine devojčica,

s tim da je procenjeno da oko 1 do 2% pacijentkinja mogu spontano ostati u drugom stanju (Reindollar RH; 2011). Gonadna insuficijencija uzrokuje hormonski disbalans.

Kliničari bi trebalo da posumnjaju na Turner sindrom kod svake pacijentkinje ženskog pola kod koje se javlja neobjašnjiv zastoj u rastu i izostanak puberteta (Bondy CA; 2007; Morgan T; 2007).

#### 2.2.6 Dijagnoza

Dijagnoza Turner sindroma se postavlja određivanjem kariotipa u kombinaciji sa fenotipskim karakteristikama. Standard za određivanje kariotipa je analiza hromozoma dobijenih iz 30 limfocita periferne krvi (Bondy CA; 2007). Ukoliko postoji klinički nalaz koji ukazuje na Turner sindrom, a kariotip ćelija krvi je normalan, može se ispitati i drugo tkivo (koža - ćelije fibroblasta) (Bondy CA; 2007; Saenger P i sar.; 2001). Za utvrđivanje kompleksnih izmena u rasporedu hromozoma, marker hromozoma (deo polnog hromozoma nepoznatog porekla) ili mozaičnih formi kod kojih mali broj ćelijskih linija ima izmenjen kariotip, neophodno je kombinovati citogenetske i molekularne tehnike (Djordjevic VA i sar.; 2010; Kuznetzova T i sar.; 1995).

#### 2.2.7 Diferencijalna dijagnoza

Nunan sindrom (*Noonan syndrome*) je 1968. godine prvi put opisala Žaklin Nunan (*Jacqueline Noonan*) kao novi sindrom sa fenotipskim obeležjima sličnim Turner sindromu: postnatalno usporen rast, kongenitalne srčane anomalije, hipertrofična kardiomiopatija, anomalije skeleta, zadebljala koža vrata, hipertelorizam, ptoza kapaka i nisko postavljene ušne školjke (Tartaglia M i sar.; 2011). Ovaj poremećaj se nasleđuje autozomno-dominantno sa podjednakom verovatnoćom javljanja kod oba pola i sporadičnom pojavom *de novo* mutacija. Do sada je ustanovljeno da je ovo heterogeno oboljenje i mutacije na devet gena su povezane sa nastankom sindroma (Tartaglia M i sar.; 2011).

Pored opštih fenotipskih obeležja koja podsećaju na Turner sindrom, Nunan sindrom karakterišu i visoko zasvođeno nepce, malokluzije, problemi vezani za temporomandibularni zglob i nedovoljno razvijena donja vilica (Romano AA i sar.; 2010). Kod nekih osoba prisutne su ciste u donjoj vilici koje treba razlikovati od čerubizma.

Leri-Veil dishondrosteoza (*Leri-Weill dyschondrosteosis - LWD*) ili Leri-Veil sindrom (*Leri-Weill syndrome*) predstavlja sindrom niskog rasta koga karakterišu simetrično skraćenje podlaktica i potkolenica kao i obostrani Medelung deformitet ručnog zgloba (skraćenje i bočno uvijanje žbice sa zadnjim nepotpunim iščašenjem distalnog dela laktice) (Schiller S i sar.; 2000). Više je žena koje imaju ovaj sindrom, ali se javlja i kod muškaraca. Ovo je heterogen sindrom koji uključuje mutacije na različitim genima (Schiller S i sar.; 2000). Mutacije pseudoautozomalnog homeoboks gena - SHOX su često povezane sa pojavom ovog poremećaja (Ogata T i sar.; 2001).

#### 2.2.8 Terapija

Ukoliko postoji mogućnost, devojčice sa dijagnostikovanim Turner sindromom upućuju se u centar koji ima multidisciplinarni pristup ovom problemu i iskustva u lečenju. Pedijatrijski tim bi trebalo da bude sastavljen od specijalista za pedijatrijsku endokrinologiju, genetiku, kardiologiju, nefrologiju, dermatologiju, oftalmologiju, ortopedsku hirurgiju, preventivnu i dečju stomatologiju, ortopediju vilica, psihologiju, otorinolaringologiju, audiologiju i terapiju govora (Bondy CA; 2007; Saenger P i sar.; 2001).

Zbog čestih kardiovaskularnih i bubrežnih anomalija potrebno je redovno sprovoditi monitoring i, ukoliko je potrebno, tretman postojećih poremećaja.

Nizak rast je najčešći simptom ovog sindroma (Lyon AJ i sar.; 1985) i preporučena je terapija hormonom rasta (Saenger P i sar.; 2001). Lečenje je potrebno započeti dovoljno rano, sprovoditi dovoljno dugo u odgovarajućim dozama. U najvećem broju slučajeva dolazi do povoljnog ishoda: ubrzavanja tempa rasta i dostizanja definitivne visine koja je i do 15 cm iznad predviđene (Kappelgaard AM i Laursen T; 2011). Lečenje se sprovodi do postizanja zadovoljavajuće visine, odnosno dok skeletno sazrevanje ne pređe 14 godina (Saenger P i sar.; 2001).

Iako kod 30% devojčica sa Turner sindromom može spontano nastupiti pubertet (Pasquino AM i sar.; 1997), kod onih kod kojih izostne trebalo bi započeti lečenje estrogenom niskim dozama i imitirati normalnu hormonsku dinamiku puberteta (Reindollar RH; 2011; Davenport ML; 2010). Lečenje se nastavlja uz dodavanje progesterona. U zavisnosti od individualnog odgovora pacijentkinja, doze se mogu korigovati. Nadoknadu estrogena potrebno je sprovesti do uobičajenog vremena menopauze, jer održava seksualne karakteristike i sprečava osteoporozi (Bondy CA; 2007).

Neophodni su redovni kontrolni pregledi kod specijaliste dečje i preventivne stomatologije zbog ranije smene zuba, tanje gleđi, manje količine dentin (Faggella A i sar.; 2006; Zilberman U i sar.; 2000), većeg rizika za nastanak karijesa i oboljenja parodontijuma (Lopez ME i sar.; 2002) i kraćih korenova sa izmenjenom morfologijom (Kusiak A i sar.; 2005). Preporuka je i da se zbog uske gornje i nedovoljno razvijene, retrognate donje vilice koje mogu doprineti nastanku malokluzija u sedmoj godini upute na pregled kod specijaliste ortopedije vilica (Bondy CA; 2007; Russell KA; 2001; Saenger P i sar.; 2001).

## 2.3 Rast kod osoba sa Turner sindromom

### 2.3.1 Telesna visina

Kao što je već spomenuto nizak i usporen rast su najčešći (Saenger P i sar.; 2001; Brook CG i sar.; 1974; Ferguson-Smith MA; 1965) i najlakše prepoznatljivi znaci Turner sindroma (Lyon AJ i sar.; 1985). Studije preseka i longitudinalna istraživanja rasta osoba sa Turner sindromom su pokazala da su im prosečna dužina i težina na rođenju značajno manji od proseka za populaciju, da postoji sporiji rast u toku detinjstva kao i izostanak pubertetskog skoka rasta (Davenport ML i sar.; 2002; Brook CG i sar.; 1974). Iako je rast značajno usporen moguće je da se nastavi jako slabim intenzitetom i posle dvadesete godine života (Brook CG i sar.; 1974), jer nedostatak estrogena produžava period rasta. Usporen rast rezultuje smanjenom definitivnom visinom (Davenport ML i sar.; 2002), manjom za oko 20 cm od prosečne visine za populaciju (Saenger P i sar.; 2001), a može se predvideti na osnovu srednje visine roditelja (Brook CG i sar.; 1974).

### 2.3.2 Skeletno sazrevanje

Kod mlađih devojčica je prisutno blago zaostajanje u skeletnom sazrevanju svih kostiju koje se povećava posle desete godine života, naročito na nivou kratkih kostiju, a u manjoj meri izraženo na dugim i karpalnim kostima (Even L i sar.; 1998). Smatra se da kod Turner sindroma postoji epifizna displazija jer se najveći zastoj u rastu uočava u periodu intenzivnog rasta epifiza, što bi moglo biti uzrokovano nedostatkom estrogena (Even L i sar.; 1998). Zaostajanje skeletnog sazrevanja nastalo zbog nedostatka estrogena, vremenom postaje sve izraženije (Brook CG i sar.; 1974). Ovakav način sazrevanja odgovara krivoljama rasta koja se do 6. ili 7. godine života nalazi u okviru od dve standardne devijacije krivolje rasta zdravih devojčica, a posle tog perioda pada značajno ispod (Lyon AJ i sar.; 1985).

Terapija estrogenom ubrzava skeletno sazrevanje (Ogata T i sar.; 2001; Chernausek SD i Attie KM; 1999), jer podstiče fuziju epifiznih ploča i predstavlja

ograničavajući faktor za rast dugih kostiju (Saenger P i sar.; 2001). Bitno je odrediti vreme za početak terapije estrogenom tako da se stimuliše nastanak puberteta u vreme kada nastupa i kod njihovih vršnjaka. Istovremeno treba voditi računa i da se ne dovede do preranog završetka rasta. Estrogenskom terapijom je najbolje imitirati fiziološke promene koje nastaju u periodu adolescencije i kod odraslih (Davenport ML; 2010).

Na enhondralnu osifikaciju pored estrogena utiče i hormon rasta, insulinu sličan faktor rasta i lokalni faktori rasta. Period primanja hormona rasta pre početka estrogenske terapije ima veliki uticaj na rast i definitivnu telesnu visinu (van Pareren YK i sar.; 2003; Chernausek SD i Attie KM; 1999).

### 2.3.3 Stimulacija rasta

Konačna telesna visina se može povećati ili stimulacijom rasta tokom perioda rasta ili produžavanjem perioda rasta. U cilju normalizacije telesne visine do prosečnih vrednosti za populaciju, nizak rast devojčica sa Turner sindromom je prvi put uspešno tretiran 1960. godine ekstraktom hormona rasta kadavera. Zbog ograničene dostupnosti, cene i pitanja sigurnosti, proizveden je biosintetički hormon rasta (rekombinantni humani hormon rasta) i koji je postao dostupan 1985. godine (Hass AD i sar.; 2001). Terapija hormonom rasta ubrzava rast i normalizuje visinu (Ross J i sar.; 2011; van Pareren YK i sar.; 2003; Sas TCJ i sar.; 1999). Devojčice sa Turner sindromom nemaju klasičan nedostatak hormona rasta, ali se pretpostavlja da imaju neadekvatnu sekreciju hormona rasta ili rezistenciju na hormon rasta ili insulinu sličan faktor rasta zbog skeletne displazije (Gravholt CH; 2004). Zato je u terapiji potrebno koristiti veće doze hormona rasta nego kod dece sa nedostatkom hormona rasta (Kirk J; 2012).

Protokol podrazumeva da se terapija hormonom rasta započinje kad se telesna visina devojčice sa Turner sindromom spusti ispod desetog percentila za hronološki uzrast. Počinje se sa dozom od 0,045-0,050 mg hormona rasta po kg telesne mase na dan (Kirk J; 2012). Svakih 3-6 meseci vrše se kontrolni pregledi i u zavisnosti od odgovora pacijentkinje moguće je korigovati dozu.

### 2.3.4 Etiologija poremećaja rasta

Na rast utiču:

- faktori sredine: kao što su ishrana i infektivne bolesti;
- unutrašnji faktori: hormoni, faktori rasta, njihovi receptori i mnogi drugi dodatni genetski faktori (Blaschke RJ i Rappold GA; 2000). Kod osoba sa Turner sindromom nedostatak estrogena može dovesti do zastoja u rastu, naročito u periodu pubertetskog skoka rasta (Even L i sar.; 1998) i rezistencija na hormon rasta i insulinu sličan faktor rasta (Gravholt CH; 2004). Poremećaj rasta je nespecifičan efekat aneuploidije i javlja se kod različitih sindroma izazvanih aneuploidijama (Zinn AR i Ross JL; 1998). Slično osobama sa Turner sindromom, osobe sa Daun sindromom na rođenju imaju manju telesnu dužinu u odnosu na opštu populaciju. Tokom prve tri godine života i u periodu pubertetskog skoka rasta uočen je sporiji rast, što uzrokuje značajno manju konačnu visinu (van Gameren-Oosterom HBM i sar.; 2012).

Ova lista faktora koji utiču na rast je proširena identifikacijom homeoboks gena SHOX (*short stature homeobox gene*). Uočeno je da su delecije kratkog kraka X hromozoma i manje delecije Y hromozoma uvek udružene sa niskim rastom (Ellison JW i sar.; 1997; Rao E i sar.; 1997). Na osnovu toga je ustanovljeno da se lokus gena koji podstiče rast nalazi u pseudoautozomalnom regionu 1 polnih hromozoma. Geni koji su locirani u ovom regionu izbegavaju inaktivaciju X hromozoma i prisutni su u dve funkcionalne kopije kod oba pola.

SHOX gen se eksprimira u epifiznim pločama od 12. nedelje intrauterinog života sve do završetka rasta (Munns CJ i sar.; 2004). Prilikom kondenzacije mezenhima i stvaranja hrskavice SHOX gen se najjače eksprimira u perihondrijalnom sloju. U ovom sloju se diferenciraju hondroblasti, a kasnije i osteoblasti, pre nego što formiraju hrskavicu koja okružuje kondenzovani mezenhim (Clement-Jones M i sar.; 2000). Ova specifična ekspresija u kosti koja se formira ukazuje na to da je SHOX važan gen za skeletni razvoj i rast (Munns CJ i sar.; 2004) i da utiče na morfologiju kosti (Munns CJ i sar.; 2004; Clement-Jones M i sar.; 2000), a da je nizak rast uzrokovan haploinsuficijencijom ovog pseudoautozomalnog gena (Blaschke RJ i Rappold G; 2006; Zinn AR i Ross JL; 1998; Rao E i sar.; 1997). Procenjuje se da se

učestalost nedostatka SHOX gena kreće između 1:2000 i 1:5000 u opštoj populaciji, a između 1:40 i 1:150 među osobama niskog rasta (Marchini A i sar.; 2007; Leka SK i sar.; 2006).

Najjača ekspresija SHOX gena je u predelu lakta i kolena. Time se može objasniti skraćenje podlaktica i potkolenica kod pacijenata koji imaju Leri-Veil sindrom (Rao E i sar.; 1997), kao i karakteristični povećani ugao lakatnog (*cubitus valgus*) i kolenog zgloba (*genu valgum*) kod Turner sindroma. Slično, ekspresijom SHOX na distalnim delovima žbice/laktice, ručnog zgloba i kostiju ručja može se objasniti Medelung deformitet kod Leri-Veil dishondrosteoze kao i skraćenje metakarpalnih kostiju koje se viđa kod Turner sindroma (Clement-Jones M i sar.; 2000).

Najbolji tretman za ovakvu haploinsuficijenciju bila bi dovoljna doza gena aplikovana putem genske terapije ili kada bi se otkrio način da se stimuliše normalna proizvodnja SHOX proteina povećanjem ekspresije očuvane kopije gena (Blaschke RJ i Rappold GA; 2000). Dok takav tretman ne bude bio izvodljiv, pozitivan efekat terapije hormonom rasta kod devojčica sa Turner sindromom (Ross J i sar.; 2011; van Pareren YK i sar.; 2003; Sas TCJ i sar.; 1999) podržava hipotezu da i tretman hormonom rasta može biti od koristi i deci niskog rasta nastalog kao posledica mutacije SHOX gena (Ogata T i sar.; 2002; Blaschke RJ i Rappold GA; 2000).

Poremećaj rasta kod Turner sindroma je kompleksan i ne može se objasniti isključivo haploinsuficijencijom SHOX gena (Ogata T i Matsuo N; 1995). Važno je uzeti u obzir i činjenicu da postoji i hromozomski disbalans koji dovodi do poremećaja u celokupnom razvoju koji uključuju i usporen rast, nedostatak estrogena i hormona rasta koji dovode do zastoja u rastu.



### 2.3.5 Ekspresija SHOX gena

Klinički nalazi, koji se odnose na deformitete kostiju i na rast, podstakli su pitanje da li SHOX gen utiče ili doprinosi i nastanku ostalih karakteristika Turner sindroma.

Ekspresija SHOX gena je potvrđena u udovima kao i mezenhimu prvog i drugog faringealnog luka (Clement-Jones M i sar.; 2000). Od prvog faringealnog luka nastaju gornja i donja vilica, kao i neki od koštanih delova spoljašnjeg i srednjeg uha, dok drugi faringealni luk doprinosi nastanku nekoliko kostiju uključujući i kosti srednjeg uha (Enlow DH i Hans MG; 1996), što bi moglo imati uticaja na nastanak visoko zasvođenog nepca, nedovoljno razvijene donje vilice, senzoneuralne gluvoće i infekcija srednjeg uha (Oliveira CS i Alves C; 2011).

SHOX gen nije pronađen u skeletu kičme ni u lobanji, niti prilikom organogeneze kardiovaskularnog i bubrežnog sistema što ukazuje na činjenicu da SHOX verovatno nema uticaja na embrionalni razvoj neskeletnih somatskih obeležja karakterističnih za Turner sindrom (Oliveira CS i Alves C; 2011; Clement-Jones M i sar.; 2000). Haploinsuficijencija SHOX gena ne doprinosi ni nastanku ostalih kliničkih manifestacija Turner sindroma, kao što je disgenezija jajnika i limfedem (Rappold GA i sar.; 2002; Rao E i sar.; 2001).

## 2.4 Kraniofacijalni kompleks osoba sa Turner sindromom

### 2.4.1 Morfologija kraniofacijalnog kompleksa osoba sa Turner sindromom

Prva rendgenografska istraživanja kraniofacijalnog kompleksa osoba sa Turner sindromom sproveli su Filipson i sar. 1965. godine, dok je Jensen sa sar. 1985. godine napravio kompletnu rendgenografsku analizu. Na osnovu tih i kasnijih istraživanja ustanovljeno je da odrasle žene sa ovim sindromom karakteriše povećani ugao kranijalne baze (Babic M i sar.; 1993; Jensen BL; 1985) kao i smanjena dužina zadnje kranijalne baze (Babic M i sar.; 1993; Jensen BL; 1985; Filipsson R i sar.; 1965). Gornja i donja vilica su zarotirane unazad u odnosu na kranijalnu bazu (Babic M i sar.; 1997; Jensen BL; 1985). Obe vilice su retrognate (Babic M i sar.; 1993; Peltomaki T i sar.; 1989) i čest je nalaz distalnog zagrižaja sa povećanim incizalnim razmakom (Midtbo M i Halse A; 1996; Jensen BL; 1985). Telo donje vilice je smanjene dužine (Peltomaki T i sar.; 1989; Jensen BL; 1985; Filipsson R i sar.; 1965) kao i telo gornje vilice (Babic M i sar.; 1993; Jensen BL; 1985; Filipsson R i sar.; 1965), dok je u nekim radovima ustanovljena normalna dužina tela gornje vilice (Perkiomaki MR i sar.; 2005; Peltomaki T i sar.; 1989).

Rendgenografskim istraživanjima kod devojčica sa Turner sindromom ustanovljeno je da su promene u morfologiji kraniofacijalnog kompleksa prisutne već u ranom periodu života (Midtbo M i sar.; 1996; Rongen-Westerlaken C i sar.; 1992). Kao i kod odraslih, promene su najizraženije u obliku kranijalne baze i donje vilice, zadnja kranijalna baza je skraćena dok se dužina prednje ne razlikuje od kontrolne grupe, a ugao kranijalne baze je povećan. Telo gornje i donje vilice je kratko, retrognato i zarotirano unazad, s tim da je zadnja rotacija slabije izražena u gornjoj vilici (Dumancic J i sar.; 2010; Midtbo M i sar.; 1996; Rongen-Westerlaken C i sar.; 1992).

Postoji visoka korelacija visine osoba sa Turner sindromom sa srednjom visinom njihovih roditelja (Brook CG i sar.; 1974). Sličan tip povezanosti uočen je između majki i njihovih ćerki sa Turner sindromom za dužinu kranijalne baze i ugao prognatizma gornje vilice, dok je veličina donje vilice pod očinskim uticajem (Perkiomaki MR i sar.; 2005).

Analizom kraniofacijalnog kompleksa osoba sa Turner sindromom kod kojih je prisutan mozaicizam polnih hromozoma (45,X/46,XX) takođe su uočene razlike u odnosu na zdravu populaciju na nivou kranijalne baze i obe vilice (Gron M i sar.; 1999). Prilikom istraživanja morfologije kraniofacijalnog kompleksa kod osoba sa različitim kariotipom ustanovljeno je da su promene slične, ali su slabije izražene kod osoba koje imaju izohromozom ili mozaični kariotip u odnosu na osobe sa kompletnom monozomijom X hromozoma (Midtbo M i sar.; 1996). Istraživanja su pokazala da nema značajne razlike u izraženosti karakteristika kraniofacijalnog kompleksa između osoba sa numeričkom i onih sa strukturnom aberacijom ili mozaicizmom (Dumancic J i sar.; 2010; Jensen BL; 1985).

Andersen i sar. analizirali su profilne radiograme glave fetusa sa Turner sindromom i uporedili ih sa prosečnim vrednostima za fetuse. Rezultati istraživanja pokazali su veći ugao kranijalne baze i distalnije postavljenu gornju vilicu, a linearne mere za kranijalnu bazu i gornju vilicu bile su manje od standarda (Andersen E i sar.; 2000). Ovim je ustanovljeno da je i prenatalno prisutna karakteristična morfologija kraniofacijalnog kompleksa.

Dosadašnja istraživanja morfologije kraniofacijalnog kompleksa osoba sa Turner sindromom odnosila su se većinom na pacijentkinje koje nisu primale hormon rasta (Dumancic J i sar.; 2010; Gron M i sar.; 1999; Midtbo M i sar.; 1996; Babic M i sar.; 1993; Rongen-Westerlaken C i sar.; 1992; Peltomaki T i sar.; 1989; Jensen BL; 1985; Filipsson R i sar.; 1965). Podaci o morfologiji kraniofacijalnog kompleksa osoba sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta i dalje su oskudni u literaturi. Uočena razlika u odnosu na dosadašnja istraživanja je da su dužina zadnje kranijalne baze, tela gornje vilice i vilične grane veće kod devojčica sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta u odnosu na zdravu kontrolnu grupu (Hass AD i sar.; 2001; Rongen-Westerlaken C i sar.; 1993).

#### 2.4.2 Etiološki faktori koji utiču na morfologiju kraniofacijalnog kompleksa osoba sa Turner sindromom

Disbalans hromozoma, bez obzira na to da li je u pitanju prekobrojni ili nedostajući hromozomski materijal, dovodi do razvojnih poremećaja na nivou celog

organizma, uključujući poremećaj rasta. Aneuploidije polnih hromozoma imaju uticaj na morfologiju kranijalne baze, kapacitet i smer rasta vilica (Alvesalo L; 2009; Scepan I i sar.; 2008; Babic M i sar.; 1993; Babic M i sar.; 1991). Broj X hromozoma utiče na oblik nepca i rast donje vilice, s tim da povećanje broja dovodi do smanjivanja visine nepca i do pojačanog rasta donje vilice (Gorlin RJ i sar.; 1965). Nedostatak X hromozoma utiče na smanjenje kraniofacijalnih dimenzija (Perkiomaki MR i sar.; 2005) i na ugao kranijalne baze (Gron M i sar.; 1999; Babic M i sar.; 1993), na retrognat položaj donje vilice (Perkiomaki MR i sar.; 2005; Babic M i sar.; 1997) kao i na smer rasta donje vilice, stimulišići rast zadnjom rotacijom (Babic M i sar.; 1997).

Manje dimenzije komponenata kraniofacijalnog kompleksa mogu biti posledica smanjene doze gena X hromozoma koji izbegavaju inaktivaciju, što utiče na apozicioni rast kraniofacijalnog kompleksa (Gron M i sar.; 1999).

Pretpostavljalo se i da usporen rast hrskavice može biti faktor koji dovodi do ovakvih promena (Rongen-Westerlaken C i sar.; 1992; Peltomaki T i sar.; 1989). Promene na donjoj vilici su rezultat smanjenog apozicionog rasta na kondilu, dok na kranijalnu bazu i gornju vilicu utiče smanjena intramembranozna apozicija (Gron M i sar.; 1999). Smanjeni kapacitet rasta i zaravnjena kranijalna baza mogu biti praćene promenom pravca rasta vilica, koja dovodi do zadnje rotacije i distalnog postavljanja gornje i donje vilice (Gron M i sar.; 1999; Peltomaki T i sar.; 1989; Jensen BL; 1985).

Ustanovljena ekspresija SHOX gena u prvom i drugom faringealnom luku je od naročitog interesa za objašnjavanje nekih obeležja Turner sindroma: visoko zasvođeno nepce, mikrognatija kao i senzoneuralna gluvoća i podložnost infekcijama srednjeg uha koje su sekundarni efekti skeletnih anomalija spoljašnjeg uha. Sve strukture bitne za ispoljavanje ovih anomalija nastaju od mezenhima prvog i drugog faringealnog luka (Enlow DH i Hans MG; 1996). Od prvog i drugog faringealnog luka nastaju gornja i donja vilica, podjezična kost, jagodična kost, deo slepoočne kosti, mimični i mišići za žvakanje, peti, sedmi i osmi lobanjski nerv i slušne košćice (Johnson JM i sar.; 2011). Ovo potvrđuje ulogu SHOX gena u određivanju morfologije i rasta određenih kostiju kraniofacijalnog kompleksa ili tkiva poreklom od mezoderma (Oliveira CS i Alves C; 2011; Clement-Jones M i sar.; 2000).

## 2.5 Uticaj aneuploidije polnih hromozoma na morfologiju kraniofacijalnog kompleksa

Istraživanja su pokazala da aneuploidije polnih hromozoma imaju uticaja na morfologiju kranijalne baze, kapacitet i smer rasta vilica (Alvesalo L; 2009).

Nedostatak X hromozoma kod žena utiče na zaravnjenje kranijalne baze (Dumancic J i sar.; 2010; Gron M i sar.; 1999; Midtbo M i sar.; 1996; Babic M i sar.; 1993; Rongen-Westerlaken C i sar.; 1992; Jensen BL; 1985), dok prekobrojni X hromozom kod muškaraca dovodi do smanjenja bazalnog ugla (Babic M i sar.; 1991). Dužina kranijalne baze je smanjena u odnosu na kontrolnu grupu i kod žena sa nedostatkom (Babic M i sar.; 1993; Jensen BL; 1985; Filipsson R i sar.; 1965) i viškom X hromozoma (Krusinskie V i sar.; 2005). Kod muškaraca na povećan rast kranijalne baze utiču i prekobrojni X hromozom (Brown T i sar.; 1993; Babic M i sar.; 1991) i prekobrojni Y hromozom (Gron M i sar.; 1997).

Kod osoba ženskog pola sa monozomijom hromozoma X prisutna je zadnja rotacija i retrognatizam gornje i donje vilice (Dumancic J i sar.; 2010; Babic M i sar.; 1997; Midtbo M i sar.; 1996; Rongen-Westerlaken C i sar.; 1992; Jensen BL; 1985; Gorlin RJ i sar.; 1965). Prekobrojni X hromozom kod oba pola dovodi do prednje rotacije vilica i prognatizma donje vilice (Scepan I i sar.; 2008; Krusinskie V i sar.; 2005; Brown T i sar.; 1993; Babic M i sar.; 1991; Gorlin RJ i sar.; 1965). Obe hromozomske aberacije inhibitorno deluju na rast vilične grane, s tim da na rast tela donje vilice imaju suprotan efekat (nedostatak ga inhibiše, a višak stimuliše) (Krusinskie V i sar.; 2005; Babic M i sar.; 1993).

## 2.6 Uticaj hormona rasta na kraniofacijalni kompleks

Hormon rasta se sve češće koristi prilikom tretmana različitih tipova poremećaja telesnog razvoja (Kirk J; 2012) što dovodi do potrebe za znanjem o njegovom uticaju na rast kraniofacijalnog kompleksa. Naročito je važan uticaj hormona rasta prilikom dugotrajne terapije.

Deca sa poremećajem telesnog rasta, kao što su deca sa nedostatkom hormona rasta, idiopatski niska deca ili deca sa različitim sindromima, imaju smanjene dimenzije kranijalne baze i lica, izmenjen ugao kranijalne baze i bimaksilarni retrognatizam (Dumancic J i sar.; 2010; Bergman A i sar.; 2003; Kjellberg H i sar.; 2000; Gron M i sar.; 1999; Midtbo M i sar.; 1996; Rongen-Westerlaken C i sar.; 1992; Peltomaki T i sar.; 1989).

Hormon rasta dovodi ne samo do porasta telesne visine, već i do ubrzanja rasta dužine tela gornje (Funatsu M i sar.; 2006) i donje vilice (Funatsu M i sar.; 2006; Forsberg CM i sar.; 2002; van Erum R i sar.; 1997) koje se povećava sa dužinom trajanja terapije (Funatsu M i sar.; 2006) kod dece koja su rođena suviše mala za gestacijsko doba (van Erum R i sar.; 1997), dece koja su bila podvrgnuta zračenju celog tela (Forsberg CM i sar.; 2002) i kod dece sa nedostatkom hormona rasta (Funatsu M i sar.; 2006).

Rezultati longitudinalne studije kraniofacijalnog rasta kod dečaka sa idiopatski niskim rastom i dečaka sa nedostatkom hormona rasta koji su primali hormon rasta i praćeni su do kraja perioda rasta su pokazali da je hormon rasta stimulisao i rast skeleta kraniofacijalnog kompleksa. Uočeno je povećanje rasta, pospešivanje horizontalnog tipa rasta bez znakova neproporcionalnog rasta. Stimulisan je rast tako da su linearne mere gornje vilice dostigle prosečne vrednosti, dok su dužina donje vilice i prednje visine lica bile veće od proseka (Kjellberg H i Wikland KA; 2007).

Dosadašnja istraživanja hormona rasta na kraniofacijalni kompleks kod osoba sa Turner sindromom su pokazala da terapija utiče na povećanje dužine donje vilice, najviše zbog vertikalnog rasta vilične grane i inicijalno zadnje rotirana donja vilica pokazuje tendenciju ka prednjoj rotaciji (Hass AD i sar.; 2001; Rongen-Westerlaken C i sar.; 1993).

## **3. Ciljevi**

### 3. Ciljevi

Radna hipoteza ovog istraživanja bila je da se morfologija, kao i dinamika rasta, kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta razlikuje od morfologije i rasta kraniofacijalnog kompleksa zdravih devojčica.

Ciljevi ove doktorske disertacije bili su da se ispita:

I da li se i u kojoj meri morfologija kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta razlikuje od morfologije kod zdravih devojčica;

II da li se i u kojoj meri rast kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta razlikuje od rasta kod zdravih devojčica.

Kako bi se ostvarili ciljevi istraživanja, postavljeni su sledeći zadaci:

1. analizirati oblik i veličinu kranijalne baze i promenu u obliku i veličini tokom rasta;
2. analizirati morfologiju skeleta lica u sagitalnom pravcu i promene nastale tokom rasta;
3. analizirati morfologiju skeleta lica u vertikalnom pravcu i promene nastale tokom rasta;
4. analizirati razvijenost viličnih baza i odnos viličnih baza prema prednjoj kranijalnoj bazi, kao i rast viličnih baza;
5. analizirati tip rasta lica i vilica.



## **4. Pacijentkinje i metode**

#### 4.1 Pacijentkinje

Istraživanje je sprovedeno u okviru grupe devojčica sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta. Citogenetska dijagnoza Turner sindroma postavljena je na Institutu za majku i dete „dr Vukan Čupić“ na osnovu analize hromozoma dobijenih iz limfocita periferne krvi, korišćenjem tehnike G-traka. Sve pacijentkinje su primale hormon rasta po protokolu Instituta za majku i dete „dr Vukan Čupić“: Terapija hormonom rasta započeta je u trenutku kada bi se telesna visina devojčice sa Turner sindromom spustila ispod desetog percentila za hronološki uzrast. Početna doza hormona rasta bila je 0,045-0,050 mg po kg telesne mase na dan. Na svakih 3-6 meseci vršeni su kontrolni pregledi i u zavisnosti od odgovora pacijentkinje bilo je moguće korigovati dozu.

Prilikom redovnih kontrolnih pregleda na Institutu za majku i dete „dr Vukan Čupić“ devojčice sa Turner sindromom su upućivane na Kliniku za ortopediju vilica, Stomatološkog fakulteta u Beogradu, gde je nakon postavljanja ortodontske dijagnoze sprovedena i potrebna terapija.

Kriterijumi za uključivanje devojčica sa Turner sindromom u ovu studiju su bili da su devojčice bele rase sa očuvanim okluzalnim odnosima, starosti od 5 do 20 godina, kod kojih se sprovodi takva ortodontska terapija koja ne utiče na modifikaciju rasta, odnosno kod kojih se ne sprovodi terapija funkcionalnim aparatima, čiji su profilni teleradiogrami dobrog kvaliteta, a koje žive u sličnim socioekonomskim uslovima. Iz kartoteke Klinike za ortopediju vilica, na osnovu kriterijuma za uključivanje u studiju, izabrani su kartoni zdravih devojčica, a potom je metodom slučajnog uzorka izdvojena kontrolna grupa. Od svih devojčica sa Turner sindromom koje su lečene na Klinici za ortopediju vilica, 15 je ispunilo kriterijume za uključivanje u studiju. Kontrolnu grupu činilo je 46 zdravih devojčica.

Sve pacijentkinje, njihovi roditelji ili staratelji potpisali su informisani pristanak i dali saglasnost da se dijagnostički podaci (studijски modeli, ortopantomografski snimci, profilni snimci glave, fotografije lica itd) koriste u istraživačke svrhe. Etički odbor Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu je dao saglasnost za sprovođenje istraživanja na sednici 14. 12. 2009. godine pod brojem 36/15.

## 4.2 Metode

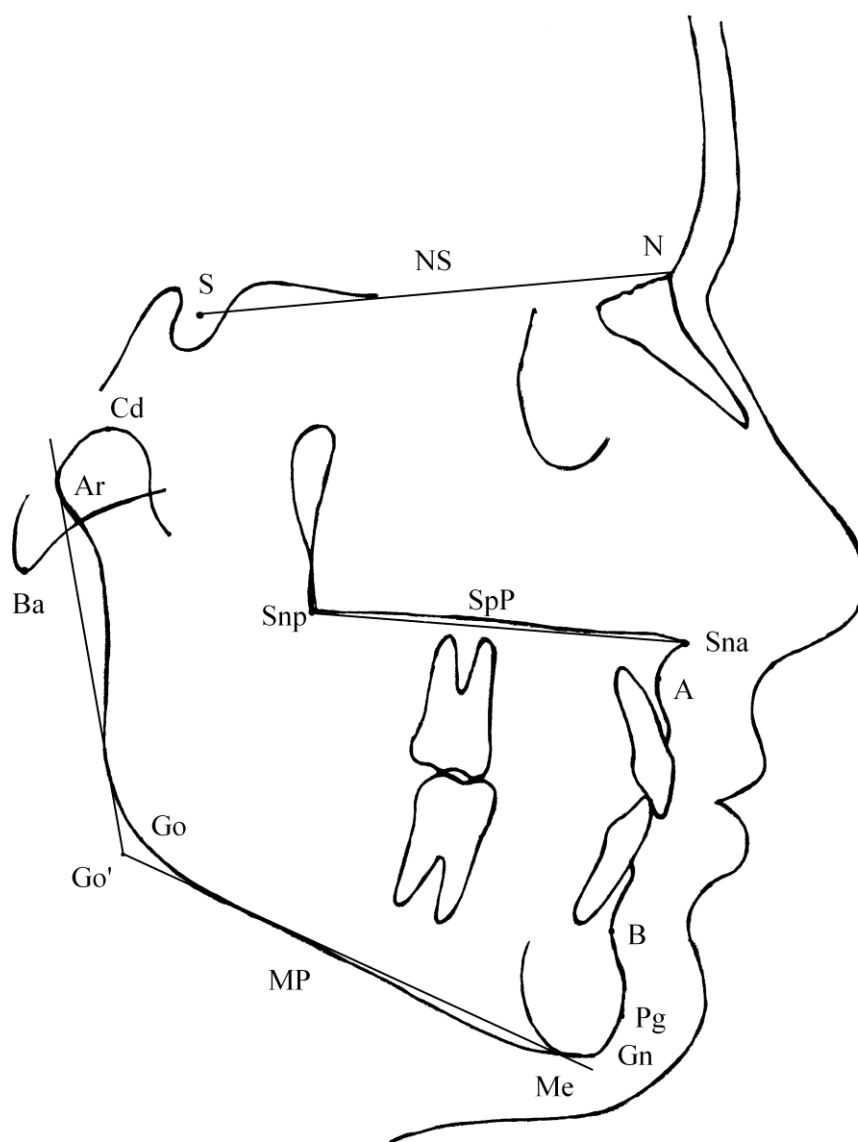
Prilikom ispitivanja morfologije kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta poređeni su profilni snimci glave ispitivane sa kontrolnom grupom zdravih devojčica.

Dinamika rasta kraniofacijalnog kompleksa ispitivana je praćenjem rasta na profilnim snimcima glave tokom perioda od dve godine. Pored longitudinalnog ispitivanja rasta, sprovedena je i studija preseka. Kako bi se pratio rast ispitivana i kontrolna grupa podeljene su u podgrupe na osnovu procene skeletne zrelosti vratnih kičmenih pršljenova modifikovanim metodom po Ticijanu Baćetiju (Tiziano Baccetti) (Baccetti T i sar.; 2005). U zavisnosti od stadijuma skeletne zrelosti svaka devojčica je svrstana u podgrupu „pre intenzivnog rasta“ ili podgrupu „intenzivnog rasta“. Intenzivan rast donje vilice se odvija između stadijuma 3 i 4, počinje oko godinu dana posle drugog stadijuma, a aktivan rast se završava kada se dostigne stadijum 6. Na osnovu toga je odlučeno da podgrupa „pre intenzivnog rasta“ obuhvati devojčice sa prvim i drugim stadijumom skeletne zrelosti vratnih kičmenih pršljenova, a podgrupa „intenzivnog rasta“ treći, četvrti i peti stadijum.

Morfologija kraniofacijalnog kompleksa ispitivana je na 21 profilnom snimku glave devojčica sa Turner sindromom i 46 snimaka zdravih devojčica. Longitudinalno ispitivanje dinamike rasta kraniofacijalnog kompleksa sprovedeno je kod 10 pacijentkinja ispitivane grupe. Svi profilni snimci glave korišćeni za ispitivanje morfologije, korišćeni su i za ispitivanje dinamike rasta u studiji preseka. U podgrupi „pre intenzivnog rasta“ bilo je 5 ispitivanih i 14 kontrolnih snimaka, a u podgrupi „intenzivnog rasta“ 16 ispitivanih i 32 kontrolna snimka.

### 4.3 Rendgen-kefalometrijska analiza

Morfologija i dinamika rasta kraniofacijalnog kompleksa opisane su korišćenjem različitih parametara merenih na profilnim snimcima glave ispitivane i kontrolne grupe. Rendgen-kefalometrijska analiza je obuhvatila ugaone i linearne mere pomoću kojih je analiziran oblik i veličina kranijalne baze, morfologija skeleta lica u sagitalnom i vertikalnom pravcu, razvijenost viličnih baza i tip rasta lica, kao i njihove promene tokom rasta. Referentne tačke i ravni koje su korišćene tokom ovog istraživanja prikazane su na slici 4.3 i opisane u tabeli 4.3 (a). Sve ispitivani parametri prikazani su u tabeli 4.3 (b).



**Slika 4.3** Referentne tačke i ravni rendgen-kefalometrijske analize.

**Tabela 4.3 (a)** Definicije referentnih tačaka i ravni rendgen-kefalometrijske analize.

Referentna tačka		Definicija
<b>A</b>	<i>A tačka, subspinale</i>	Nalazi se na najudubljenijem predelu konture senke premaksile u medijalnoj ravni, između tačaka spina nazalis anterior i prostion.
<b>Ar</b>	<i>Artikulare</i>	Konstruisana tačka na preseku senke zadnje ivice vilične grane i senke tela okcipitalne kosti.
<b>B</b>	<i>B tačka, supramentale</i>	Tačka na najvećem udubljenju konture senke donjeviličnog alveolarnog nastavka, u mediosagitalnoj ravni, koja se nalazi između tačaka infradentale i pogonion.
<b>Ba</b>	<i>Bazion</i>	Najniža tačka tela okcipitalne kosti, koja se nalazi na prednjoj ivici velikog potiljačnog otvora u medijalnoj ravni.
<b>Cd</b>	<i>Kondilion</i>	Najviša tačka kondila mandibule.
<b>Gn</b>	<i>Gnasion</i>	Najniža prednja tačka profila brade u mediosagitalnoj ravni.
<b>Go</b>	<i>Gonion</i>	Tačka na konturu donje vilice koju preseca simetrala ugla između tangenti tela i vilične grane donje vilice.
<b>Go'</b>	<i>Gonion</i>	Konstruisana tačka na preseku tangente vilične grane i ravni donje vilice.
<b>Me</b>	<i>Menton</i>	Najniža tačka konture senke sinfize u mediosagitalnoj ravni.
<b>N</b>	<i>Nasion</i>	Najanteriornija tačka nazofrontalne suture u mediosagitalnoj ravni.
<b>Pg</b>	<i>Pogonion</i>	Najprominentnija tačka profila brade u mediosagitalnoj ravni.
<b>S</b>	<i>Sela</i>	Sredina konture Sella turcica u medijalnoj ravni.
<b>Sna</b>	<i>Spina nazalis anterior</i>	Vrh prednje nosne bodlje.
<b>SnP</b>	<i>Spina nazalis posterior</i>	Vrh zadnje nosne bodlje; presek produžetka prednjeg zida pterigomaksilarne fisure i poda nosne duplje.
Referentna ravan		Definicija
<b>NS</b>	<i>Ravan prednje kranijalne baze</i>	Linija koja spaja tačke S i N.
<b>SpP</b>	<i>Palatinalna ili osnovna ravan gornje vilice</i>	Linija koja spaja tačke SnP i Sna.
<b>MP</b>	<i>Mandibularna ravan</i>	Tangenta donjeg ruba tela mandibule koja polazi od tačke M.

**Tabela 4.3 (b)** Ispitivani parametri.

## Oblik i veličina kranijalne baze

<b>NSBa</b> (°)	Ugao kranijalne baze.
<b>N-S</b> (mm)	Dužina prednje kranijalne baze.
<b>S-Ba</b> (mm)	Dužina zadnje kranijalne baze.
<b>N-S/S-Ba</b> (%)	Odnos dužina prednje i zadnje kranijalne baze.

## Skelet lica u sagitalnom pravcu

<b>SNA</b> (°)	Anteroposteriorni položaj gornje vilice prema kranijalnoj bazi.
<b>SNB</b> (°)	Anteroposteriorni položaj donje vilice prema kranijalnoj bazi.
<b>ANB</b> (°)	Skeletni sagitalni odnos gornje i donje vilice.

## Skelet lica u vertikalnom pravcu

<b>NS/SpP</b> (°)	Nagib osnovne ravni gornje vilice prema ravni prednje kranijalne baze.
<b>NS/MP</b> (°)	Nagib donje vilice prema ravni prednje kranijalne baze.
<b>SpP/MP</b> (°)	Međuvilični ugao u vertikalnom pravcu.

## Razvijenost viličnih baza

<b>Snp-Sna</b> (mm)	Dužina tela gornje vilice.
<b>Snp-Sna/N-S</b> (%)	Odnos dužina tela gornje vilice i prednje kranijalne baze.
<b>Pg-Go</b> (mm)	Dužina tela donje vilice.
<b>Pg-Go/N-S</b> (%)	Odnos dužina tela donje vilice i prednje kranijalne baze.
<b>Go-Cd</b> (mm)	Dužina vilične grane.
<b>Go-Cd/Pg'-Go</b> (%)	Odnos dužina vilične grane i tela donje vilice.

## Tip rasta lica

<b>NSAr</b> (°)	Ugao sedla kranijalne baze.
<b>SArGo'</b> (°)	Artikularni ugao.
<b>ArGo'Me</b> (°)	Gonijalni ugao.
<b>Zbir uglova Björk-ovog poligona</b> (°)	Zbir uglova sedla kranijalne baze, artikularnog i gonijalnog ugla.
<b>NGo'Ar</b> (°)	Gornji gonijalni ugao.
<b>NGo'Me</b> (°)	Donji gonijalni ugao.
<b>NSGn</b> (°)	Ugao Y ose.
<b>S-Go'</b> (°)	Zadnja visina lica.
<b>N-Me</b> (°)	Prednja visina lica.
<b>S-Go'/N-Me</b> (%)	Odnos prednje i zadnje visine lica.

Svi profilni snimci glave snimljeni su u standardizovanim uslovima. Snimanje je vršeno specijalnim rendgenskim aparatom sa udaljenosti izvora zraka od objekta od 1.5m. Glava pacijenta bila je postavljena u kefalostat i fiksirana tako da sagitalna ravan bude paralelna sa kasetom, a pacijent drži glavu u svom uobičajenom položaju. Izvor zraka bio je upravljen u pravcu spoljašnjeg ušnog kanala.

Profilni snimci glave bili su obeleženi brojevima kako bi se izbegla pristrasnost prilikom rendgen-kefalometrijske analize. Kalibraciju snimaka, iscrtavanje anatomskih struktura, obeležavanje referentnih tačaka na paus papiru i kefalometrijsku analizu uradio je jedan istraživač. U slučaju duplikature struktura na snimku, referentna tačka je obeležena na sredini. Unutar-istraživačka pouzdanost je određena na osnovu ponovljene analize 15 snimaka u intervalu od dve nedelje. (Kronbahov Alfa koeficijent veći od 0,95 smatran je za zadovoljavajući nivo unutar-istraživačke pouzdanosti.)

#### 4.4 Statistička obrada podataka

Obzirom na normalnu distribuciju podataka (Kolmogorov–Smirnov test,  $p > 0,05$ ), prilikom statističke obrade podataka korišćeni su parametarski testovi.

Statistička razlika između rendgen-kefalometrijskih karakteristika morfologije kraniofacijalnog kompleksa ispitivane i kontrolne grupe utvrđena je na osnovu T-test-a za nezavisne uzorke. Analizom korelacija ustanovljena je međusobna povezanost ispitanih parametara.

Za longitudinalno ispitivanje dinamike rasta korišćen je T-test za zavisne uzorke, prilikom ispitivanja promene kraniofacijalnog kompleksa između početnog i završnog snimka glave kod svake od devojčica.

Postojanje razlike u dinamici rasta kraniofacijalnog kompleksa između ispitivane i kontrolne grupe ispitivano je T-test-om za nezavisne uzorke. Kako bi se utvrdilo u kom periodu dolazi do značajnih razlika u rastu kraniofacijalnog kompleksa osoba sa Turner sindromom u odnosu na zdrave korišćen je T-test za nezavisne uzorke za utvrđivanje statističke razlike između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.

U svim statističkim testovima nivo značajnosti je bio  $p < 0.05$ . Statističke analize su urađene u demo verziji Statističkog paketa za socijalne nauke, verzija 17.0 (*Statistical Package for Social Sciences, version 17.0*) (SPSS Inc.; Čikago, Illinois, SAD).



# 5. Rezultati

## 5.1 Morfologija kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta

U cilju utvrđivanja međusobne povezanosti posmatranih parametara morfologije kraniofacijalnog kompleksa i Turner sindroma sprovedena je analiza korelacija. Pirsonovim koeficijentom korelacije ustanovljena je značajna povezanost između određenih parametara morfologije i pripadnosti devojčica ispitivanoj odnosno kontrolnoj grupi. Srednji stepen povezanosti bio je prisutan za parametar zadnja visina lica, koja je veća kod devojčica sa Turner sindromom u odnosu na zdrave. Ostali parametri su iskazali umeren stepen povezanosti. Veće vrednosti parametara povezane sa Turner sindromom pokazali su i prednja visina lica, kao i odnos zadnje i prednje visine lica, dužina prednje kranijalne baze, tela gornje vilice i vilične grane, kao i odnos vilične grane i tela donje vilice. Uglovi koji opisuju anteroposteriorni položaj gornje i donje vilice i odnos dužina tela donje vilice i prednje kranijalne baze su takođe povezani sa Turner sindromom, ali su vrednosti parametara manje nego kod zdravih.

U tabeli 5.1 prikazane su vrednosti Pirsonovog koeficijenta korelacije ( $r$ ) kao i  $p$  vrednost za dvosmetno testiranje ( $p$ ) za one parametre koji su značajno povezani sa pripadnošću grupi.

**Tabela 5.1** Pirsonov koeficijent korelacije za parametre morfologije kraniofacijalnog kompleksa i grupe 1-2 ( grupa 1 – devojčice sa Turner sindromom, grupa 2 – kontrolna grupa zdravih devojčica).

Grupa	N-S	SNA	SNB	SnP-Sna	Pg-Go	Go-Cd	Go-Cd	S-Go'	N-Me	S-Go'
1-2					/N-S		/Pg-Go			/N-Me
	(mm)	(°)	(°)	(mm)	(%)	(mm)	(%)	(mm)	(mm)	(%)
r	-0,339	0,329	0,298	-0,268	0,340	-0,323	-0,369	-0,513	-0,355	-0,315
p	.005*	.007*	.014*	.031*	.006*	.009*	.002*	.000*	.003*	.009*

$r$  – vrednost Pirsonovog koeficijenta korelacije;  $p$  –  $p$  vrednost za dvosmetno testiranje; N-S - dužina prednje kranijalne baze; SNA - anteroposteriorni položaj gornje vilice prema kranijalnoj bazi; SNB - anteroposteriorni položaj donje vilice prema kranijalnoj bazi; SnP-Sna - dužina tela gornje vilice; Pg-Go - dužina tela donje vilice; ; Go-Cd - dužina vilične grane; Go-Cd/Pg-Go - odnos dužina vilične grane i tela donje vilice; S-Go' - zadnja visina lica; N-Me - prednja visina lica; S-Go'/N-Me - odnos zadnje i prednje visine lica; \*- statistički značajno.

Kako bi se statistički procenila značajnost razlike parametara morfologije kraniofacijalnog kompleksa ispitivane i kontrolne grupe, ispitana je morfologija kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta na 21 profilnom snimku glave, dok je morfologija zdravih ispitana na 46 snimaka, a dobijeni podaci su međusobno upoređeni. Rezultati su izneti u pet poglavlja u skladu sa zadacima postavljenim u cilju ove disertacije.

Obzirom na činjenicu da nije bilo moguće analizirati grupu devojčica sa Turner sindromom koje nisu primale hormon rasta, podaci dobijeni u ovom istraživanju upoređeni su sa podacima iz literature koji opisuju morfologiju kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje nisu primale hormon rasta, a po uzrastu su najpribližnije ispitivanom uzorku u ovoj studiji.

Na slikama 5.1 (a), (b) i (c) su profilni snimci glave po jedne predstavnice svake od ispitivanih grupa. Profilni snimci su izabrani tako da vrednosti parametara koji opisuju morfologiju kraniofacijalnog kompleksa u najvećoj meri odgovaraju prosečnim vrednostima za datu grupu.



**Slika 5.1 (a)** Profilni snimak glave devojčice sa Turner sindromom koja nije primala hormon rasta.



**Slika 5.1 (b)** Profilni snimak glave devojčice sa Turner sindromom koja je primala hormon rasta.



**Slika 5.1 (c)** Profilni snimak glave zdrave devojčice.

### 5.1.1 Oblik i veličina kranijalne baze

Deskriptivna statistika i rezultati T-test-a za nezavisne uzorke parametara koji opisuju oblik i veličinu kranijalne baze kod ispitivane i kontrolne grupe prikazani su u tabeli 5.1.1 (a).

Statističkom obradom dobijenih podataka za ugao kranijalne baze, koji je u ispitivanoj grupi iznosio  $131,37 \pm 5,90^\circ$ , a u kontrolnoj  $130,34 \pm 5,60^\circ$ , nije utvrđena značajna razlika u obliku kranijalne baze između grupa ( $p > 0,05$ ). Ustanovljena je statistički značajna razlika ( $p = 0,014$ ) u dužini prednje kranijalne baze između ispitivane ( $68,16 \pm 4,82$  mm) i kontrolne grupe ( $65,09 \pm 3,62$  mm), dok se dužina zadnje kranijalne baze nije razlikovala među grupama ( $43,96 \pm 5,35$  mm;  $42,39 \pm 3,17$  mm,  $p > 0,05$ ). Iako je ustanovljeno da je prednja kranijalna baza duža kod ispitivane grupe, procentualni odnos dužina zadnje i prednje kranijalne baze nije se značajno razlikovao.

Dobijeni rezultati su pokazali da se oblik kranijalne baze nije razlikovao između ispitivane i kontrolne grupe, dok se veličina razlikovala samo u pogledu dužine prednje kranijalne baze.

**Tabela 5.1.1 (a)** Deskriptivna statistika i poređenje parametara oblika i veličine kranijalne baze kod ispitivane i kontrolne grupe.

Oblik i veličina kranijalne baze	Devojčice sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta (n = 21)					Kontrolna grupa zdravih devojčica (n = 46)					T-test za nezavisne uzorke
	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	
<b>NSBa</b> ( $^\circ$ )	<b>131,37</b>	5,90	1,29	121,0	142,0	<b>130,34</b>	5,60	0,83	119,0	140,5	p vrednost za dvosmerno testiranje .495
<b>N-S</b> (mm)	<b>68,16</b>	4,82	1,06	60,00	76,43	<b>65,09</b>	3,62	0,53	56,36	75,33	.014*
<b>S-Ba</b> (mm)	<b>43,96</b>	5,35	1,17	33,91	54	<b>42,39</b>	3,17	0,47	35,45	49,57	.224
<b>S-Ba/N-S</b> (%)	<b>64,72</b>	8,85	1,93	52	90	<b>65,22</b>	4,76	0,70	53	75	.810

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimalna vrednost varijable; Max - maksimalna vrednost varijable; NSBa - ugao kranijalne baze; N-S - dužina prednje kranijalne baze; S-Ba - dužina zadnje kranijalne baze; S-Ba/N-S - odnos dužina zadnje i prednje kranijalne baze.

Jednouzoračkim T-test-om za parametre oblika i veličine kranijalne baze ispitivane grupe i podataka iz literature za devojčice koje nisu primale hormon rasta ustanovljeno je da je veličina bazalnog ugla dobijena u ovom istraživanju bila statistički značajno manja, dok su dužine prednje i zadnje kranijalne baze bile značajno veće.

Rezultati jednouzoračkog T-test-a kao i prosečne vrednosti parametara prikazani su u tabeli 5.1.1 (b).

**Tabela 5.1.1 (b)** Poređenje parametara oblika i veličine kranijalne baze ispitivane grupe devojčica sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta sa podacima iz literature za devojčice sa Turner sindromom koje nisu primale hormon rasta jednouzoračkim T-test-om.

Autor	Midtbo (1996) (n=12)	Gron (1999) (n=14)	Perkiomaki (2005) (n=27)	Dumančić (2010) (n=16)	Juloski (2012) (n=21)
<b>NSBa (°)</b>	136,3*		135,84*	134,35*	<b>131,37</b>
<b>N-S (mm)</b>	63,5*	66,20		63,52*	<b>68,16</b>
<b>S-Ba (mm)</b>	36,2*	37,95*		36,9*	<b>43,96</b>
<b>S-Ba/N-S (%)</b>					<b>64,72</b>

NSBa - ugao kranijalne baze; N-S - dužina prednje kranijalne baze; S-Ba - dužina zadnje kranijalne baze; S-Ba/N-S - odnos dužina zadnje i prednje kranijalne baze; \*- statistički značajno.

### 5.1.2 Morfologija skeleta lica u sagitalnom pravcu

U tabeli 5.1.2 (a) je prikazana deskriptivna statistika i rezultati T-test-a za nezavisne uzorke parametara koji opisuju morfologiju skeleta lica u sagitalnom pravcu kod ispitivane i kontrolne grupe.

U ispitivanoj grupi gornja vilica je zauzimala značajno distalniji položaj prema kranijalnoj bazi ( $78,37 \pm 4,98^\circ$ ) u poređenju sa kontrolnom grupom ( $81,68 \pm 4,25^\circ$ ,  $p=0,007$ ). Položaj donje vilice takođe je bio značajno distalniji u ispitivanoj ( $75,27 \pm 4,28^\circ$ ) nego u kontrolnoj grupi ( $77,99 \pm 4,02^\circ$ ,  $p=0,014$ ). Nije utvrđena statistički značajna razlika ugla između gornje i donje vilice u sagitalnoj ravni kod ispitivane ( $3,10 \pm 1,20^\circ$ ) i kontrolne grupe ( $3,68 \pm 2,44^\circ$ ,  $p>0,05$ ).

Ovakvi rezultati su ukazali na prisustvo bimaksilarnog retrognatizama kod ispitivane grupe bez promene međuviličnog ugla.



**Tabela 5.1.2 (a)** Deskriptivna statistika i poređenje parametara morfologije skeleta lica u sagitalnom pravcu kod ispitivane i kontrolne grupe.

Skelet lica u sagitalnom pravcu	Devojčice sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta (n = 21)					Kontrolna grupa zdravih devojčica (n = 46)					T-test za nezavisne uzorke  p vrednost za dvosmerno testiranje
	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	
<b>SNA</b> (°)	<b>78,37</b>	4,98	1,09	67,5	85,5	<b>81,68</b>	4,25	0,63	72,5	91,5	.007*
<b>SNB</b> (°)	<b>75,27</b>	4,28	0,93	66,0	82,5	<b>77,99</b>	4,02	0,59	71,0	87,0	.014*
<b>ANB</b> (°)	<b>3,10</b>	1,20	0,26	1,0	5,0	<b>3,68</b>	2,44	0,36	-2,0	7,5	.194

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimum; Max - maksimum; SNA - anteroposteriorni položaj gornje vilice prema kranijalnoj bazi; SNB - anteroposteriorni položaj donje vilice prema kranijalnoj bazi; ANB - skeletni sagitalni odnos gornje i donje vilice; \*- statistički značajno.

Prosečne vrednosti uglova koji određuju položaj gornje i donje vilice prema prednjoj kranijalnoj bazi u sagitalnom pravcu ispitivane grupe dobijenih u ovom istraživanju nisu se statistički značajno razlikovale od podataka iz literature za devojčice sa Turner sindromom koje nisu primale hormon rasta ( $p > 0,05$ ). Ni vrednost međuviličnog ugla se nije značajno razlikovala osim u jednom istraživanju, gde je bila statistički značajno veća.

Tabela 5.1.2 (b) prikazuje prosečne vrednosti parametara koje opisuju morfologiju skeleta lica u sagitalnom pravcu dobijene u ovom i ranijim istraživanjima i rezultate jednogzoračkog T-test-a.

**Tabela 5.1.2 (b)** Poređenje parametara morfologije skeleta lica u sagitalnom pravcu ispitivane grupe devojčica sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta sa podacima iz literature za devojčice sa Turner sindromom koje nisu primale hormon rasta jednogzoračkim T-test-om.

Autor	Midtbo (1996) (n=12)	Gron (1999) (n=14)	Perkiomaki (2005) (n=27)	Dumančić (2010) (n=16)	Juloski (2012) (n=21)
<b>SNA</b> (°)	76,3	78,57	78,06	76,39	<b>78,37</b>
<b>SNB</b> (°)	73,7	74,36	73,63	74,42	<b>75,27</b>
<b>ANB</b> (°)	2,6		4,44*	3,31	<b>3,10</b>

SNA - anteroposteriorni položaj gornje vilice prema kranijalnoj bazi; SNB - anteroposteriorni položaj donje vilice prema kranijalnoj bazi; ANB - skeletni sagitalni odnos gornje i donje vilice; \*- statistički značajno.

Analizom povezanosti parametara morfologije skeleta lica u sagitalnom pravcu ispitivane grupe, ustanovljen je srednji ili visok stepen povezanost za određene parametre, koji su prikazani u tabeli 5.1.2 (c). Za ostale parametre nije ustanovljena

povezanost ili je stepen povezanosti bio nizak. Sagitalni položaj gornje i donje vilice međusobno su imali visok stepen pozitivne povezanosti. U odnosu na ugao kranijalne baze, sedla kranijalne baze i Y ose kao i nagib gornje vilice ustanovljena je negativna povezanost.

**Tabela 5.1.2 (c)** Pirsonov koeficijent korelacije za parametre morfologije skeleta lica u sagitalnom pravcu i parametre morfologije kraniofacijalnog kompleksa kod ispitivane grupe.

		<b>NSBa</b>	<b>SNA</b>	<b>SNB</b>	<b>NS/SpP</b>	<b>NSAr</b>	<b>NSGn</b>
		(°)	(°)	(°)	(°)	(°)	(°)
<b>SNA</b>	r	-0,509	1	0,977	-0,723	-0,616	-0,764
	(°)	p	.	.000*	.000*	.003*	.000*
<b>SNB</b>	r	-0,534	0,977	1	-0,669	-0,628	-0,809
	(°)	p	.013*	.000*	.001*	.002*	.000*

r – vrednost Pirsonovog koeficijenta korelacije; p – p vrednost za dvosmerno testiranje; NSBa - ugao kranijalne baze; SNA - anteroposteriorni položaj gornje vilice prema kranijalnoj bazi; SNB - anteroposteriorni položaj donje vilice prema kranijalnoj bazi; NS/SpP - nagib osnovne ravni gornje vilice prema ravni prednje kranijalne baze; NSAr - ugao sedla kranijalne baze; NSGn - ugao Y ose; \*- statistički značajno.

### 5.1.3 Morfologija skeleta lica u vertikalnom pravcu

U tabeli 5.1.3 (a) nalaze se rezultati ispitivanja i poređenja varijabli koje opisuju morfologiju skeleta lica u vertikalnom pravcu kod ispitivane i kontrolne grupe.

Nagib osnovne ravni gornje vilice nije se statistički značajno razlikovao između ispitivane ( $9,20 \pm 4,33^\circ$ ) i kontrolne grupe ( $8,29 \pm 3,73^\circ$ ,  $p > 0,05$ ). U ispitivanoj grupi nagib osnovne ravni donje vilice ( $32,01 \pm 6,48^\circ$ ) nije se razlikovao od nagiba u kontrolnoj grupi ( $33,73 \pm 5,92^\circ$ ,  $p > 0,05$ ). Nije postojala statistički značajna razlika međuviličnog ugla u vertikalnom pravcu između grupa ( $p > 0,05$ ).

Rezultati su pokazali da ne postoji razlika u nagibu gornje i donje vilice prema kranijalnoj bazi, kao ni u međuviličnom uglu, između ispitivane i kontrolne grupe.

**Tabela 5.1.3 (a)** Deskriptivna statistika i poređenje parametara morfologije skeleta lica u vertikalnom pravcu kod ispitivane i kontrolne grupe.

Skelet lica u vertikalnom pravcu	Devojčice sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta (n = 21)					Kontrolna grupa zdravih devojčica (n = 46)					T-test za nezavisne uzorke
	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	p vrednost za dvosmerno testiranje
NS/SpP (°)	<b>9,20</b>	4,33	0,95	3,0	18,5	<b>8,29</b>	3,73	0,55	1,5	17,0	.378
NS/MP (°)	<b>32,01</b>	6,48	1,41	25,0	57,0	<b>33,73</b>	5,92	0,87	22,0	51,0	.290
SpP/MP (°)	<b>22,81</b>	6,14	1,34	13,5	39,0	<b>25,15</b>	6,47	0,95	8,0	47,0	.167

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimum; Max - maksimum; NS/SpP - nagib osnovne ravni gornje vilice prema ravni prednje kranijalne baze; NS/MP - nagib donje vilice prema ravni prednje kranijalne baze; SpP/MP - međuvilični ugao u vertikalnom pravcu.

Ugao između osnovne ravni gornje vilice i prednje kranijalne baze, u ispitivanoj populaciji, bio je statistički značajno manji od prosečne vrednosti tog ugla u nekim od ranijih istraživanja. Prosečna vrednost nagiba donje vilice dobijena u ovom istraživanju je bila manja i značajno se razlikovala od vrednosti dobijenih u nekim od ranijih istraživanja. Vrednost međuviličnog ugla većine istraživanja se nije značajno razlikovala od vrednosti dobijene u ovom istraživanju, osim u jednom slučaju, gde je bila statistički značajno veća.

Prosečne vrednosti parametara morfologije lica u vertikalnom pravcu dobijene u ranijim istraživanjima kao i rezultati jednoguzoračkog T-test-a prikazani su u tabeli 5.1.3 (b).

**Tabela 5.1.3 (b)** Poređenje parametara morfologije skeleta lica u vertikalnom pravcu ispitivane grupe devojčica sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta sa podacima iz literature za devojčice sa Turner sindromom koje nisu primale hormon rasta jednoguzoračkim T-test-om.

Autor	Midtbo (1996) (n=12)	Gron (1999) (n=14)	Perkiomaki (2005) (n=27)	Dumančić (2010) (n=16)	Juloski (2012) (n=21)
NS/SpP (°)	12,0*		10,02	11,95*	<b>9,20</b>
NS/MP (°)	36,8*	34,21	35,19*	34,33	<b>32,01</b>
SpP/MP (°)	24,8	27,38*	24,95	22,38	<b>22,81</b>

NS/SpP - nagib osnovne ravni gornje vilice prema ravni prednje kranijalne baze; NS/MP - nagib donje vilice prema ravni prednje kranijalne baze; SpP/MP - međuvilični ugao u vertikalnom pravcu; \* - statistički značajno.

Parametari morfologije skeleta lica u vertikalnom pravcu ispitivane grupe pokazali su srednji ili visok stepen povezanost sa određenim parametrima

morfologije, prikazanim u tabeli 5.1.3 (c). Nagib gornje vilice imao je značajnu negativnu povezanost sa položajem vilica u sagitalnom pravcu, a pozitivnu povezanost sa uglom kranijalne baze i Y ose. Bio je prisutan i visok stepen pozitivne povezanosti između nagiba donje vilice i zbira uglova Björkovog poligona, donjeg gonijalnog i ugla Y ose, dok je odnos visina lica imao visok stepen negativne povezanosti.

**Tabela 5.1.3 (c)** Pirsonov koeficijent korelacije za parametre morfologije skeleta lica u vertikalnom pravcu i parametre morfologije kraniofacijalnog kompleksa kod ispitivane grupe.

		<b>NSBa</b>	<b>SNA</b>	<b>SNB</b>	<b>Go-Cd</b>	<b>Björk-ov poligon</b>	<b>NGoMe</b>	<b>NSGn</b>	<b>S-Go'/N-Me</b>
		(°)	(°)	(°)	(mm)	(°)	(°)	(%)	
<b>NS/SpP</b>	r	0,485	-0,723	-0,669	0,035	0,425	0,107	0,631	-0,276
	(°) p	.026*	.000*	.001*	.883	.055	.645	.002*	.226
<b>NS/MP</b>	r	0,476	-0,330	-0,378	-0,462	0,994	0,860	0,757	-0,843
	(°) p	.029*	.144	.093	.040*	.000*	.000*	.000*	.000*

r – vrednost Pirsonovog koeficijenta korelacije; p – p vrednost za dvosmerno testiranje; NS/SpP - nagib osnovne ravni gornje vilice prema ravni prednje kranijalne baze; NS/MP - nagib donje vilice prema ravni prednje kranijalne baze; NSBa - ugao kranijalne baze; SNA - anteroposteriorni položaj gornje vilice prema kranijalnoj bazi; SNB - anteroposteriorni položaj donje vilice prema kranijalnoj bazi; Go-Cd - dužina vilične grane; Zbir uglova Björkovog poligona - zbir uglova sedla kranijalne baze, artikularnog i gonijalnog ugla; NGo'Me - donji gonijalni ugao; NSGn - ugao Y ose; S-Go'/N-Me - odnos zadnje i prednje visine lica; \*- statistički značajno.

#### 5.1.4 Razvijenost viličnih baza i odnos viličnih baza prema prednjoj kranijalnoj bazi

Tabela 5.1.4 (a) sadrži rezultate deskriptivne statistike i T-test-a za nezavisne uzorke parametara koji opisuju razvijenost viličnih baza i odnose viličnih baza prema prednjoj kranijalnoj bazi kod ispitivane i kontrolne grupe.

Prosečna dužina tela gornje vilice kod ispitivane grupe ( $51,37 \pm 3,86$  mm) bila je veća od kontrolne grupe ( $49,35 \pm 3,20$  mm,  $p=0,031$ ), dok se procentualni odnos dužina tela gornje vilice i prednje kranijalne baze nije razlikovao između ispitivane ( $75,66 \pm 3,81$  %) i kontrolne grupe ( $76,08 \pm 4,13$  %,  $p=0,700$ ). Nasuprot gornjoj vilici, prosečna vrednost dužine tela donje vilice ispitivane grupe ( $67,08 \pm 5,38$  mm) bila je jednaka prosečnoj vrednosti izmerenoj kod kontrolne grupe ( $67,18 \pm 4,82$  mm,  $p=0,940$ ). Prilikom poređenja odnosa dužine tela donje vilice i prednje kranijalne baze

ustanovljeno je da je kod ispitivane grupe ( $98,77 \pm 5,00$  %) procenat značajno manji u poređenju sa kontrolnom grupom ( $103,59 \pm 6,71$  %,  $p=0,006$ ). Statistički značajna razlika uočena je prilikom poređenja dužina vilične grane ( $p=0,009$ ) i procentualnih odnosa dužina vilične grane i tela donje vilice ( $p=0,002$ ) između ispitivane i kontrolne grupe. Vilična grana je duža kod ispitivane ( $54,42 \pm 4,89$  mm) nego kod kontrolne grupe ( $50,65 \pm 5,31$  mm), kao i procentualni odnos koji je iznosio  $81,32 \pm 6,86$  % kod ispitivane, a  $75,49 \pm 6,90$  % kod kontrolne grupe.

Rezultati su pokazali da razvijenost gornje vilice ispitivane grupe odgovara razvijenosti kontrolne grupe i potvrdili su nedovoljnu razvijenost tela donje vilice u odnosu na dužinu prednje kranijalne baze i prerazvijenost vilične grane kod ispitivane grupe.

**Tabela 5.1.4 (a)** Deskriptivna statistika i poređenje parametara razvijenosti viličnih baza i odnosa viličnih baza prema prednjoj kranijalnoj bazi kod ispitivane i kontrolne grupe.

Razvijenost viličnih baza i odnos prema prednjoj kranijalnoj bazi	Devojčice sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta (n = 21)					Kontrolna grupa zdravih devojčica (n = 46)					T-test za nezavisne uzorke
	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	p vrednost za dvosmerno testiranje
<b>Snp-Sna (mm)</b>	<b>51,37</b>	3,86	0,86	44,45	57,39	<b>49,35</b>	3,20	0,48	42,39	57,27	.031*
<b>Snp-Sna/N-S (%)</b>	<b>75,66</b>	3,81	0,85	68	83	<b>76,08</b>	4,13	0,62	67	86	.700
<b>Pg-Go (mm)</b>	<b>67,08</b>	5,38	1,20	59,27	76,30	<b>67,18</b>	4,82	0,72	58,18	80,00	.940
<b>Pg-Go/N-S (%)</b>	<b>98,77</b>	5,00	1,11	91	109	<b>103,59</b>	6,71	1,00	92	119	.006*
<b>Go-Cd (mm)</b>	<b>54,42</b>	4,89	1,09	45,65	63,57	<b>50,65</b>	5,31	0,79	40,00	64,55	.009*
<b>Go-Cd/Pg-Go (%)</b>	<b>81,32</b>	6,86	1,53	73	102	<b>75,49</b>	6,90	1,03	62	89	.002*

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimalna vrednost varijable; Max - maksimalna vrednost varijable; Snp-Sna - dužina tela gornje vilice; Snp-Sna/N-S - odnos dužina tela gornje vilice i prednje kranijalne baze; Pg-Go - dužina tela donje vilice; Pg-Go/N-S - odnos dužina tela donje vilice i prednje kranijalne baze; Go-Cd - dužina vilične grane; Go-Cd/Pg-Go - odnos dužina vilične grane i tela donje vilice; \*-statistički značajno.

Prilikom poređenja dobijenih rezultata za ispitivanu grupu devojčica sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta, utvrđeno je da im je prosečna dužina tela gornje vilice značajno veća od prosečnih dužina dobijenih u različitim istraživanjima kod devojčica sa Turner sindromom koje nisu primale hormon rasta. Procentualni

odnos tela gornje vilice i prednje kranijalne baze takođe je veći u ovom istraživanju. Nije utvrđena statistički značajna razlika u dužini tela donje vilice, već samo u procentualnom odnosu prema prednjoj kranijalnoj bazi. Dužina vilične grane, kao i procentualni odnos vilične grane i tela donje vilice, devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta bila je duža od prosečne dužine onih koje nisu primale hormon rasta.

Rezultati jednogzoračkog T-test-a za parametre razvijenosti viličnih baza ranijih i ovog istraživanja prikazani su u tabeli 5.1.4 (b).

**Tabela 5.1.4 (b)** Poređenje parametara razvijenosti viličnih baza i odnosa viličnih baza prema prednjoj kranijalnoj bazi ispitivane grupe devojčica sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta sa podacima iz literature za devojčice sa Turner sindromom koje nisu primale hormon rasta jednogzoračkim T-test-om.

Autor	Midtbo (1996) (n=12)	Gron (1999) (n=14)	Perkiomaki (2005) (n=27)	Dumančić (2010) (n=16)	Juloski (2012) (n=21)
<b>SnP-Sna (mm)</b>	45,3*	46,33*		47,41*	<b>51,37</b>
<b>SnP-Sna/N-S (%)</b>		70,00*			<b>75,66</b>
<b>Pg-Go (mm)</b>		66,83			<b>67,08</b>
<b>Pg-Go/N-S (%)</b>		101,00*			<b>98,77</b>
<b>Go-Cd (mm)</b>		51,23*			<b>54,42</b>
<b>Go-Cd/Pg-Go (%)</b>		77,00*			<b>81,32</b>

SnP-Sna - dužina tela gornje vilice; SnP-Sna/N-S - odnos dužina tela gornje vilice i prednje kranijalne baze; Pg-Go - dužina tela donje vilice; Pg-Go/N-S - odnos dužina tela donje vilice i prednje kranijalne baze; Go-Cd - dužina vilične grane; Go-Cd/Pg-Go - odnos dužina vilične grane i tela donje vilice; \*- statistički značajno.

Razvijenost tela gornje i donje vilice bila je značajno povezana sa dužinom prednje kranijalne baze, a i međusobno su ovi parametri pokazivali visok stepen povezanosti. Razvijenost vilične grane je u visokom stepenu bila povezana sa dužinom zadnje visine lica. Svi parametri koji su pokazivali srednji ili visok stepen povezanosti sa parametrima razvijenosti viličnih baza prikazani su u tabeli 5.1.4 (c).

**Tabela 5.1.4 (c)** Pirsonov koeficijent korelacije za parametre razvijenosti viličnih baza i parametre morfologije kraniofacijalnog kompleksa kod ispitivane grupe.

		<b>N-S</b>	<b>S-Go'</b>	<b>N-Me</b>	<b>Snp-Sna</b>	<b>Pg-Go</b>	<b>Go-Cd</b>
		(mm)	(mm)	(mm)	(mm)	(mm)	(mm)
<b>Snp-Sna</b>	r	0,753	0,643	0,484	1	0,735	0,551
(mm)	p	.000*	.002*	.030*	.	.000*	.012*
<b>Pg-Go</b>	r	0,770	0,643	0,625	0,735	1	0,547
(mm)	p	.000*	.002*	.003*	.000*	.	.013*
<b>Go-Cd</b>	r	0,583	0,802	0,600	0,551	0,547	1
(mm)	p	.007*	.000*	.005*	.012*	.013*	.

r – vrednost Pirsonovog koeficijenta korelacije; p – p vrednost za dvosmerno testiranje; Snp-Sna - dužina tela gornje vilice; Pg-Go - dužina tela donje vilice; Go-Cd - dužina vilične grane; N-S - dužina prednje kranijalne baze; S-Go' - zadnja visina lica; N-Me - prednja visina lica; \*- statistički značajno.

### 5.1.5 Tip rasta lica i vilica

U tabeli 5.1.5 (a) nalaze se rezultati deskriptivne statističke analize i T-test-a za nezavisne uzorke za sve parametre koji opisuju tip rasta lica i vilica.

Analizom uglova Björk-ovog poligona u cilju određivanja tipa rasta lica u celini, nije utvrđena statistički značajna razlika prosečnih vrednosti uglova sedla kranijalne baze, artikularnog i gonijalnog ugla, kao ni zbira uglova Björk-ovog poligona između ispitivane i kontrolne grupe. Nije ustanovljena statistički značajna razlika ni prilikom analize prosečnih vrednosti gornjeg i donjeg gonijalnog ugla.

Zadnja visina lica ispitivane grupe ( $77,04 \pm 8,53$  mm) bila je značajno veća od zadnje visine lica kontrolne grupe ( $68,91 \pm 5,13$  mm,  $p=0,000$ ). Utvrđena je i statistički značajna razlika ( $p=0,013$ ) između srednjih vrednosti prednje visine lica ispitivane ( $112,59 \pm 10,54$  mm) i kontrolne grupe ( $105,69 \pm 6,94$  mm). Procentualni odnos zadnje i prednje visine lica bio je značajno veći ( $p=0,006$ ) kod ispitivane grupe ( $68,43 \pm 3,96$  %) nego kod kontrolne grupe ( $65,30 \pm 4,32$  %).

Rezultati su pokazali da se tip rasta lica nije razlikovao između ispitivane i kontrolne grupe, dok su visine lica bile veće kod ispitivane grupe.

**Tabela 5.1.5 (a)** Deskriptivna statistika i poređenje parametara tipa rasta lica i vilica kod ispitanice i kontrolne grupe.

Tip rasta lica i vilica	Devojčice sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta (n = 21)					Kontrolna grupa zdravih devojčica (n = 46)					T-test za nezavisne uzorke
	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	p vrednost za dvosmerno testiranje
NSAr (°)	<b>123,84</b>	7,22	1,56	113,0	140,5	<b>122,10</b>	5,64	0,84	112,0	133,0	.278
SArGo' (°)	<b>144,70</b>	7,74	1,69	127,5	156,0	<b>146,00</b>	6,36	0,95	132,0	163,0	.446
ArGo'Me (°)	<b>123,77</b>	9,34	2,04	108,5	149,0	<b>125,54</b>	7,19	1,07	107,0	144,0	.398
<b>Björk-ov poligon (°)</b>	<b>392,26</b>	6,48	1,41	384,5	417,0	<b>393,64</b>	5,85	0,87	383,0	411,0	.376
NGo'Ar (°)	<b>50,83</b>	5,02	1,09	42,0	60,0	<b>51,58</b>	3,76	0,56	43,5	59,0	.504
NGo'Me (°)	<b>72,83</b>	6,24	1,36	62,5	94,0	<b>73,72</b>	5,87	0,88	62,5	91,5	.576
NSGn (°)	<b>69,28</b>	5,04	1,10	63,0	86,0	<b>67,41</b>	3,89	0,58	58,5	78,0	.104
S-Go' (mm)	<b>76,70</b>	7,73	1,69	59,35	98,57	<b>69,02</b>	5,14	0,76	56,36	81,82	.000*
N-Me (mm)	<b>112,59</b>	10,54	2,30	93,91	132,14	<b>105,91</b>	7,03	1,04	94,55	125,45	.013*
<b>S-Go'/N-Me (%)</b>	<b>68,17</b>	3,71	0,81	57	75	<b>65,27</b>	4,29	0,63	55	75	.009*

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimalna vrednost varijable; Max - maksimalna vrednost varijable; NSAr - ugao sedla kranijalne baze; SArGo' - artikularni ugao; ArGo'Me - gonijalni ugao; Zbir uglova Björk-ovog poligona - zbir uglova sedla kranijalne baze, artikularnog i gonijalnog ugla; NGo'Ar - gornji gonijalni ugao; NGo'Me - donji gonijalni ugao; NSGn - ugao Y ose; S-Go' - zadnja visina lica; N-Me - prednja visina lica; S-Go'/N-Me - odnos zadnje i prednje visine lica; \*- statistički značajno.

Kod ispitanice grupe devojčica vrednost ugla sedla kranijalne baze bila je značajno manja od vrednosti dobijenih u ranijim istraživanjima, dok se vrednost gonijalnog ugla nije značajno razlikovala od vrednosti dobijenih u ranijim istraživanjima, osim u jednom slučaju. Prosečna vrednost zadnje visina lica je bila značajno veća, a vrednost prednje visine lica se nije razlikovala, shodno tome procentualni odnos zadnje prema prednjoj visini lica takođe je bio značajno veći nego u ranijim istraživanjima.

Rezultati jednoguzoračkog T-test-a prikazani su u tabeli 5.1.5 (b).



**Tabela 5.1.5 (b)** Poređenje parametara tipa rasta lica i vilica ispitivane grupe devojčica sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta sa podacima iz literature za devojčice sa Turner sindromom koje nisu primale hormon rasta jednoguzoračkim T-test-om.

Autor	Midtbo (1996) (n=12)	Gron (1999) (n=14)	Perkiomaki (2005) (n=27)	Dumančić (2010) (n=16)	Juloski (2012) (n=21)
<b>NSAr (°)</b>	128,9*			129,09*	<b>123,84</b>
<b>SArGo' (°)</b>					<b>144,70</b>
<b>ArGo'Me (°)</b>	128,5*		124,07	124,39	<b>123,77</b>
<b>Björk-ov poligon (°)</b>					<b>392,26</b>
<b>NGo'Ar (°)</b>					<b>50,83</b>
<b>NGo'Me (°)</b>					<b>72,83</b>
<b>NSGn (°)</b>					<b>69,28</b>
<b>S-Go' (mm)</b>		69,39*			<b>77,04</b>
<b>N-Me (mm)</b>		109,67			<b>112,59</b>
<b>S-Go'/N-Me (%)</b>		63*			<b>68,43</b>

NSAr - ugao sedla kranijalne baze; SArGo - artikularni ugao; ArGoMe - gonijalni ugao; Zbir uglova Björk-ovog poligona - zbir uglova sedla kranijalne baze, artikularnog i gonijalnog ugla; NGoAr - gornji gonijalni ugao; NGoMe - donji gonijalni ugao; NSGn - ugao Y ose; S-Go - zadnja visina lica; N-Me - prednja visina lica; S-Go'/N-Me - odnos zadnje i prednje visine lica; \*- statistički značajno.

Zbir uglova Björkovog poligona, donji gonijalni i ugao Y ose pokazali su visok stepen pozitivne povezanosti međusobno i sa nagibom donje vilice i međuviličnim uglom, a srednji do visok stepen negativne povezanosti sa odnosom visina lica. Parametri morfologije koji su imali srednji ili visoki stepen povezanosti sa parametrima tipa rasta lica i vilica prikazani su u tabeli 5.1.5 (c).

**Tabela 5.1.5 (c)** Pirsonov koeficijent korelacije za parametre tipa rasta lica i vilica i parametre morfologije kraniofacijalnog kompleksa kod ispitivane grupe.

		<b>SNA</b> (°)	<b>SNB</b> (°)	<b>NS/SpP</b> (°)	<b>NS/MP</b> (°)	<b>SpP/MP</b> (°)	<b>Björk-ov poligon</b> (°)	<b>NSBa</b> (°)
<b>NSAr</b>	r	-0,616	-0,628	0,538	0,536	0,186	0,565	0,869
(°)	p	.003*	.003*	.012*	.012*	.420	.008*	.000*
<b>SArGo</b>	r	-0,082	-0,111	-0,016	-0,505	-0,522	-0,520	-0,505
(°)	p	.725	.631	.946	.019*	.015*	.016*	.019*
<b>ArGoMe</b>	r	0,317	0,316	-0,114	0,695	0,814	0,688	0,107
(°)	p	.162	.163	.622	.000*	.000*	.001*	.645
<b>Björk-ov poligon</b>	r	-0,331	-0,378	0,425	0,994	0,749	1	0,517
(°)	p	.143	.091	.055	.000*	.000*	.	.016*
<b>NGo'Ar</b>	r	0,418	0,482	-0,224	0,388	0,568	0,392	-0,027
(°)	p	.059	.027*	.329	.082	.007*	.079	.907
<b>NGo'Me</b>	r	0,054	0,021	0,107	0,860	0,832	0,843	0,205
(°)	p	.816	.929	.645	.000*	.000*	.000*	.372
<b>NSGn</b>	r	-0,764	-0,809	0,631	0,757	0,353	0,764	0,710
(°)	p	.000*	.000*	.002*	.000*	.116	.000*	.000*
<b>S-Go'/N-Me</b>	r	0,119	0,143	-0,276	-0,843	-0,695	-0,855	-0,391
(%)	p	.607	.536	.226	.000*	.000*	.000*	.079

r – vrednost Pirsonovog koeficijenta korelacije; p – p vrednost za dvosmerno testiranje; NSAr - ugao sedla kranijalne baze; SArGo' - artikularni ugao; ArGo'Me - gonijalni ugao; Zbir uglova Björk-ovog poligona - zbir uglova sedla kranijalne baze, artikularnog i gonijalnog ugla; NGo'Ar - gornji gonijalni ugao; NGo'Me - donji gonijalni ugao; NSGn - ugao Y ose; S-Go'/N-Me - odnos zadnje i prednje visine lica; SNA - anteroposteriorni položaj gornje vilice prema kranijalnoj bazi; SNB - anteroposteriorni položaj donje vilice prema kranijalnoj bazi; NS/SpP - nagib osnovne ravni gornje vilice prema ravni prednje kranijalne baze; NS/MP - nagib donje vilice prema ravni prednje kranijalne baze; SpP/MP - međuvilični ugao u vertikalnom pravcu; NSBa - ugao kranijalne baze; \*- statistički značajno.

## 5.2 Dinamika rasta kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta – studija preseka

U tabeli 5.2 (a) prikazana je deskriptivna statistika za starost i skeletnu zrelost kod podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“ obe grupe kao i rezultati T-testa za nezavisne uzorke.

Upoređivanjem starosti devojčica podgrupa „pre intenzivnog rasta“ ustanovljeno je da ne postoji statistički značajna razlika između ispitivane ( $8,78 \pm 2,16$  godina) i kontrolne grupe ( $9,05 \pm 1,33$  godine). Nasuprot tome, devojčice ispitivane grupe ( $15,81 \pm 3,07$  godina) podgrupe „intenzivnog rasta“ statistički su značajno starije od devojčica u kontrolnoj grupi ( $12,32 \pm 2,32$  godine). Poređenjem skeletne zrelosti između ispitivane i kontrolne grupe nije ustanovljena značajna razlika ni u jednoj od podgrupa.

Ovi podaci potvrdili su činjenicu da je kod devojčica sa Turner sindromom usporeno skeletno sazrevanje.

**Tabela 5.2 (a)** Deskriptivna statistika i poređenje starosti i skeletne zrelosti ispitivane i kontrolne grupe u okviru podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“

	Devojčice sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta (n = 5)					Kontrolna grupa zdravih devojčica (n = 14)					T-test za nezavisne uzorke		
	Podgrupe „pre intenzivnog rasta“					Podgrupe „intenzivnog rasta“							
	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	p vrednost za dvosmerno testiranje		
<b>Starost (godine)</b>	<b>8,78</b>	2,16	0,97	5,00	10,25	<b>8,99</b>	1,30	0,35	6,83	12,08	.803		
<b>Skeletna zrelost (stadijum)</b>	<b>1,60</b>	0,55	0,24	1	2	<b>1,57</b>	0,51	0,14	1	2	.918		
				Podgrupe „intenzivnog rasta“									
				(n=16)					(n=32)				
<b>Starost (godine)</b>	<b>15,81</b>	3,07	0,77	8,92	19,66	<b>12,32</b>	2,32	0,41	8,83	18,75	.000*		
<b>Skeletna zrelost (stadijum)</b>	<b>4,37</b>	1,09	0,27	3	5	<b>4,16</b>	1,08	0,19	3	5	.513		

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimalna vrednost varijable; Max - maksimalna vrednost varijable; \*- statistički značajno.

Na nivou celokupnog ispitanog uzorka utvrđivana je povezanost podgrupe sa parametrima morfologije kraniofacijalnog kompleksa. Ustanovljeno je da zadnja i

prednja visina lica imaju srednji stepen povezanosti sa podgrupom. Ostali parametri koji su imali značajnu povezanost sa podgrupom prikazani su u tabeli 5.2 (b). Rezultati su se u određenoj meri razlikovali kada je ispitana povezanost u okviru grupa. U ispitivanoj grupi umeren stepen povezanosti pored visina lica imali su i dužina tela obe vilice i vilične grane, dok su u kontrolnoj grupi značajno bile povezane samo visine lica. Svi opisani rezultati prikazani su u tabeli 5.2 (b).

**Tabela 5.2 (b)** Pirsonov koeficijent korelacije za parametre morfologije kraniofacijalnog kompleksa i podgrupa 1-2 (podgrupa 1 – „pre intenzivnog rasta“, podgrupa 2 – „intenzivnog rasta“).

		<b>S-Ba</b>	<b>Snp-Sna</b>	<b>Pg-Go</b>	<b>Pg-Go/ N-S</b>	<b>Go-Cd</b>	<b>NSGn</b>	<b>S-Go'</b>	<b>N-Me</b>
		<i>(mm)</i>	<i>(mm)</i>	<i>(mm)</i>	<i>(%)</i>	<i>(mm)</i>	<i>(°)</i>	<i>(mm)</i>	<i>(mm)</i>
<b>Svi-podgrupa</b>	r	0,258	0,490	0,316	0,273	0,358	0,281	0,508	0,530
<i>(1-2)</i>	p	.035*	.700	.010*	.028*	.003*	.023*	.000*	.000*
<b>TS-podgrupa</b>	r	0,342	0,565	0,458	0,307	0,599	0,270	0,661	0,639
<i>(1-2)</i>	p	.129	.009*	.042*	.188	.005*	.236	.001*	.002*
<b>Zdravi-podgrupa</b>	r	0,204	-0,023	0,254	0,317	0,267	0,278	0,508	0,505
<i>(1-2)</i>	p	.173	.881	.092	.034*	.077	.065	.000*	.000*

r – vrednost Pirsonovog koeficijenta korelacije; p – p vrednost za dvosmerno testiranje; S-Ba - dužina zadnje kranijalne baze; Snp-Sna - dužina tela gornje vilice; Pg-Go - dužina tela donje vilice; Pg-Go/N-S - odnos dužina tela donje vilice i prednje kranijalne baze; Go-Cd - dužina vilične grane; NSGn - ugao Y ose; S-Go' - zadnja visina lica; N-Me - prednja visina lica; \*- statistički značajno.

## 5.2.1 Promena oblika i veličine kranijalne baze tokom rasta

U tabelama 5.2.1 (a) i (b) prikazana je deskriptivna statistika i rezultati poređenja podgrupa za ispitivane parametre koji opisuju oblik i veličinu kranijalne baze.

Ugao kranijalne baze nije bio značajno različit između podgrupa ni u ispitivanoj ni u kontrolnoj grupi (dijagram 5.2.1 (a)). Razlika u dužini kranijalnih baza uočena je kod obe grupe, kao i promena odnosa dužina zadnje i prednje kranijalne baze u korist zadnje (dijagram 5.2.1 (b)), ali bez statističke značajnosti.

Ovakvi rezultati su pokazali da se oblik kranijalne baze nije promenio tokom ispitivanog perioda intenzivnog rasta ni u jednoj od grupa i ukazali su na brži rast zadnje kranijalne baze u odnosu na prednju u obe grupe.

**Tabela 5.2.1 (a)** Deskriptivna statistika i poređenje parametara oblika i veličine kranijalne baze kod ispitivane grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“

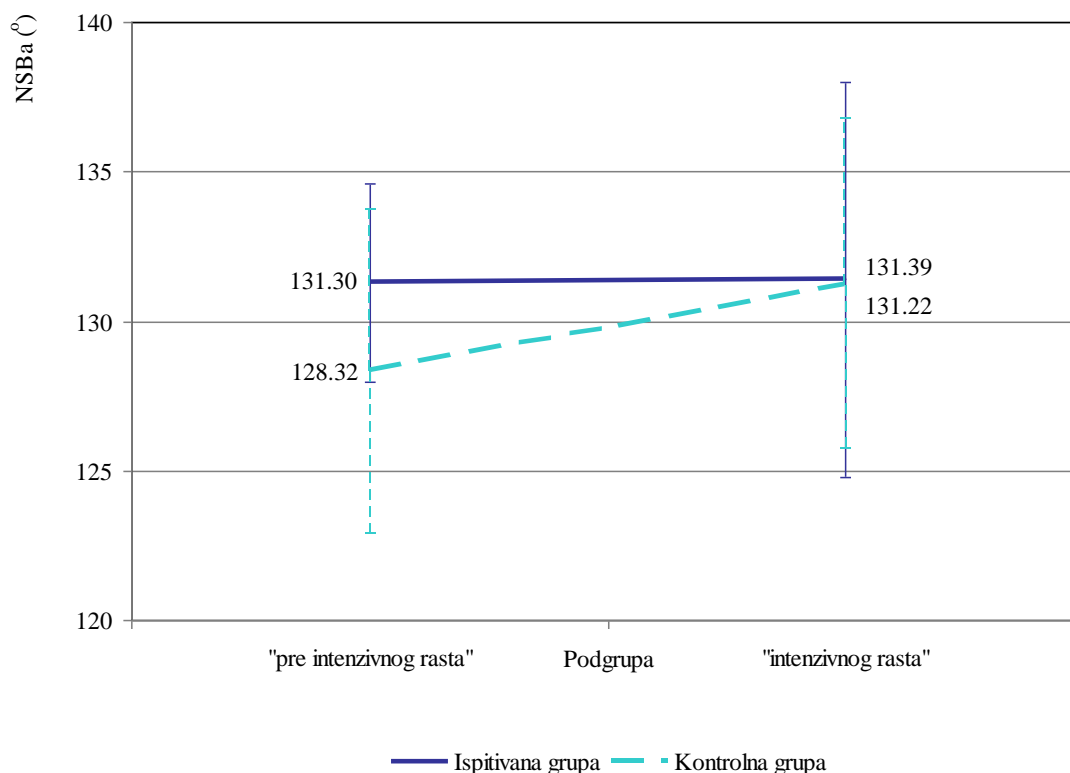
Oblik i veličina kranijalne baze	Devojčice sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta										T-test za nezavisne uzorke
	Podgrupa „pre intenzivnog rasta“ (n=5)					Podgrupa „intenzivnog rasta“ (n=16)					
	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	p vrednost za dvosmern o testiranje
<b>NSBa</b> (°)	<b>131,30</b>	3,31	1,47	126,0	135,0	<b>131,39</b>	6,60	1,65	121,0	142,0	.978
<b>N-S</b> (mm)	<b>65,51</b>	4,90	2,19	60,00	72,10	<b>69,00</b>	4,64	1,16	60,00	76,43	.164
<b>S-Ba</b> (mm)	<b>40,76</b>	5,29	2,37	33,91	48,26	<b>44,95</b>	5,12	1,28	37,17	54,00	.129
<b>S-Ba/N-S</b> (%)	<b>62,14</b>	5,54	2,48	57,00	71,00	<b>65,53</b>	9,66	2,41	52,00	90,00	.469

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimalna vrednost varijable; Max - maksimalna vrednost varijable; NSBa - ugao kranijalne baze; N-S - dužina prednje kranijalne baze; S-Ba - dužina zadnje kranijalne baze; S-Ba/N-S - odnos dužina zadnje i prednje kranijalne baze; \*- statistički značajno.

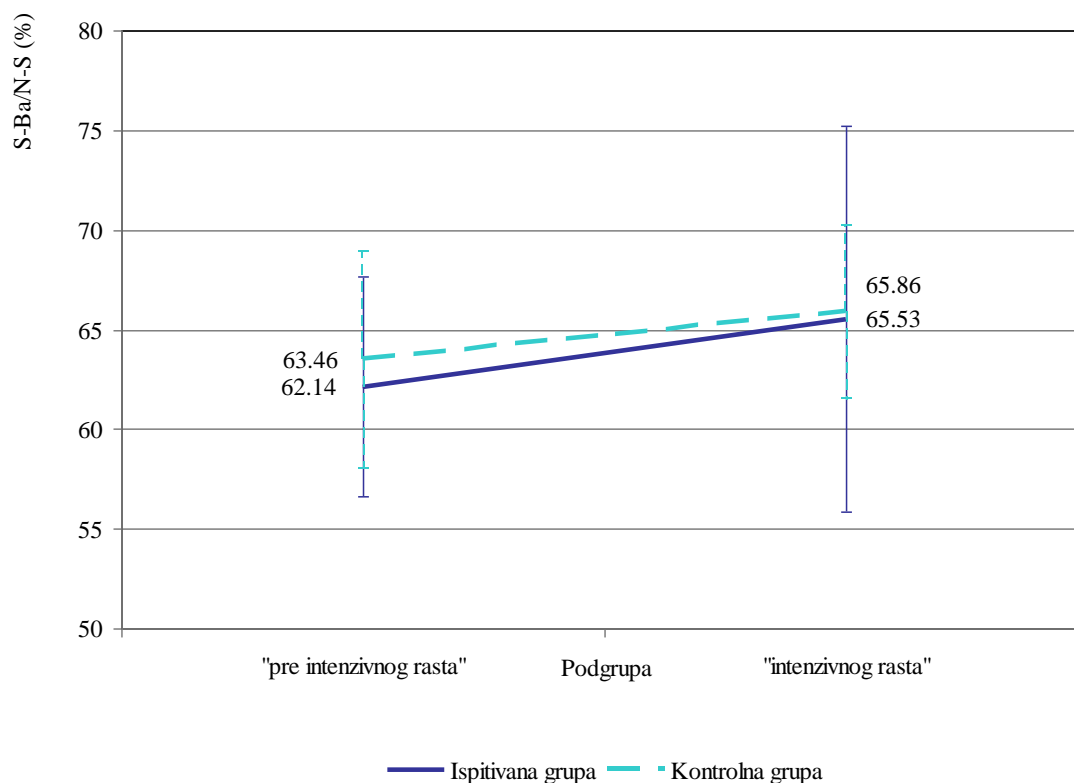
**Tabela 5.2.1 (b)** Deskriptivna statistika i poređenje parametara oblika i veličine kranijalne baze kod kontrolne grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“

Oblik i veličina kranijalne baze	Kontrolna grupa zdravih devojčica										T-test za nezavisne uzorke  p vrednost za dvosmerno testiranje
	Podgrupa „pre intenzivnog rasta“ (n=14)					Podgrupa „intenzivnog rasta“ (n=32)					
	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	
<b>NSBa</b> (°)	<b>128,32</b>	5,43	1,45	120,5	139,0	<b>131,22</b>	5,52	0,98	119,0	140,5	.107
<b>N-S</b> (mm)	<b>65,12</b>	4,52	1,21	56,36	75,33	<b>65,07</b>	3,23	0,57	60,00	73,04	.971
<b>S-Ba</b> (mm)	<b>41,42</b>	3,53	0,94	35,45	46,67	<b>42,81</b>	2,96	0,52	36,82	49,57	.173
<b>S-Ba/N-S</b> (%)	<b>63,76</b>	5,47	1,46	53,00	72,00	<b>65,86</b>	4,36	0,77	57,00	75,00	.172

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimalna vrednost varijable; Max - maksimalna vrednost varijable; NSBa - ugao kranijalne baze; N-S - dužina prednje kranijalne baze; S-Ba - dužina zadnje kranijalne baze; S-Ba/N-S - odnos dužina zadnje i prednje kranijalne baze; \*- statistički značajno.



**Dijagram 5.2.1 (a)** Promena ugla kranijalne baze (NSBa) kod ispitivane i kontrolne grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.



**Dijagram 5.2.1 (b)** Promena odnosa dužina zadnje i prednje kranijalne baze (S-Ba/N-S) kod ispitivane i kontrolne grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.

Deskriptivna statistika za ispitivane parametare kod podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i podgrupa „intenzivnog rasta“ obe grupe kao i rezultati T-test-a za nezavisne uzorke prikazani su u tabeli 5.2.1 (c). Poređenjem srednjih vrednosti parametara oblika i veličine kranijalne baze podgrupa „pre intenzivnog rasta“ ustanovljeno je da ne postoji statistički značajna razlika između devojčica ispitivane i kontrolne grupe. Značajna razlika ( $p=0,001$ ) ustanovljena je u dužini prednje kranijalne baze u podgrupi „intenzivnog rasta“ koja je kod ispitivane grupe iznosila  $69,00 \pm 4,64$  mm, a kod kontrolne  $65,07 \pm 3,23$  mm. Kod ostalih parametara nije ustanovljena statistički značajna razlika između ispitivane i kontrolne grupe.

Rezultati su potvrdili da se oblik i veličina kranijalne baze nisu razlikovali između ispitivane i kontrolne grupe do perioda intenzivnog rasta. Tokom perioda intenzivnog rasta uočena je razlika u intenzitetu rasta prednje kranijalne baze, što je uzrokovalo povećanu dužinu prednje kranijalne baze kod ispitivane grupe. Pravac rasta kranijalne baze i intenzitet rasta zadnje kranijalne baze nisu se razlikovali između grupa.

**Tabela 5.2.1 (c)** Deskriptivna statistika i poređenje parametara oblika i veličine kranijalne baze kod ispitivane i kontrolne grupe u okviru podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“

Oblik i veličina kranijalne baze	Devojčice sa Tarner sindromom koje su primale hormon rasta (n=5)			Kontrolna grupa zdravih devojčica (n=14)			T-test za nezavisne uzorke
	Srednja vrednost	SD	SE	Srednja vrednost	SD	SE	
<b>Podgrupe „pre intenzivnog rasta“</b>							
<b>NSBa</b> (°)	<b>131,30</b>	3,31	1,47	<b>128,32</b>	5,43	1,45	p vrednost za dvosmern o testiranje .270
<b>N-S</b> (mm)	<b>65,51</b>	4,90	2,19	<b>65,12</b>	4,52	1,21	.873
<b>S-Ba</b> (mm)	<b>40,76</b>	5,29	2,37	<b>41,42</b>	3,53	0,94	.757
<b>S-Ba/N-S</b> (%)	<b>62,14</b>	5,54	2,48	<b>63,76</b>	5,47	1,46	.577
<b>Podgrupe „intenzivnog rasta“</b>							
		(n=16)			(n=32)		
<b>NSBa</b> (°)	<b>131,39</b>	6,60	1,65	<b>131,22</b>	5,52	0,98	.926
<b>N-S</b> (mm)	<b>69,00</b>	4,64	1,16	<b>65,07</b>	3,23	0,57	.001*
<b>S-Ba</b> (mm)	<b>44,95</b>	5,12	1,28	<b>42,81</b>	2,96	0,52	.173
<b>S-Ba/N-S</b> (%)	<b>65,53</b>	9,66	2,41	<b>65,86</b>	4,36	0,77	.898

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimalna vrednost varijable; Max - maksimalna vrednost varijable; NSBa - ugao kranijalne baze; N-S - dužina prednje kranijalne baze; S-Ba - dužina zadnje kranijalne baze; S-Ba/N-S - odnos dužina zadnje i prednje kranijalne baze; \*- statistički značajno.

## 5.2.2 Promene u morfologiji skeleta lica u sagitalnom pravcu nastale tokom rasta

Tabela 5.2.2 (a) sadrži podatke deskriptivne statistike i rezultate T-test-a parametara koji opisuju morfologiju skeleta lica u sagitalnom pravcu ispitivane grupe.

Anteroposteriorni položaj vilica se tokom rasta menjao kod ispitivane grupe. Iako su obe vilice tokom rasta zauzimale distalniji položaj (dijagram 5.2.2 (a) i (b)), nije ustanovljena statistički značajna razlika između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“. Međutim, ustanovljeno je da su vrednosti uglova SNA i SNB u podgrupi „intenzivnog rasta“ statistički značajno manje od prosečnih vrednosti za belu rasu (prosečna vrednost ugla SNA je 82°, a ugla SNB je 80°).

Ovakvi rezultati su potvrdili da u ispitivanjog grupi tokom rasta postaje izraženiji distalni položaj obe vilice.



**Tabela 5.2.2 (a)** Deskriptivna statistika i poređenje parametara morfologije skeleta lica u sagitalnom pravcu kod ispitivane grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.

Skelet lica u sagitalnom pravcu	Devojčice sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta										T-test za nezavisne uzorke  p vrednost za dvosmernost testiranja
	Podgrupa „pre intenzivnog rasta“ (n=5)					Podgrupa „intenzivnog rasta“ (n=16)					
	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	
<b>SNA</b> (°)	<b>79,42</b>	4,11	1,84	72,5	83,0	<b>78,04</b>	5,30	1,33	67,5	85,5	.601
<b>SNB</b> (°)	<b>76,34</b>	3,95	1,77	70,5	80,0	<b>74,93</b>	4,45	1,11	66,0	82,0	.535
<b>ANB</b> (°)	<b>3,06</b>	1,08	0,48	2,0	4,5	<b>3,11</b>	1,27	0,32	1,0	4,0	.935

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimum; Max - maksimum; SNA - anteroposteriorni položaj gornje vilice prema kranijalnoj bazi; SNB - anteroposteriorni položaj donje vilice prema kranijalnoj bazi; ANB - skeletni sagitalni odnos gornje i donje vilice; \*- statistički značajno.

U tabeli 5.2.2 (b) prikazani su rezultati deskriptivne statistike i rezultati T-testa za parametre koji opisuju morfologiju skeleta lica u sagitalnom pravcu kontrolne grupe.

U kontrolnoj grupi takođe je bila uočljiva promena položaja gornje i donje vilice između podgrupa (dijagram 5.2.2 (a) i (b)), ali nije bila statistički značajna.

**Tabela 5.2.2 (b)** Deskriptivna statistika i poređenje parametara morfologije skeleta lica u sagitalnom pravcu kod kontrolne grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.

Skelet lica u sagitalnom pravcu	Kontrolna grupa zdravih devojčica										T-test za nezavisne uzorke  p vrednost za dvosmernost testiranja
	Podgrupa „pre intenzivnog rasta“ (n=14)					Podgrupa „intenzivnog rasta“ (n=32)					
	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	
<b>SNA</b> (°)	<b>82,66</b>	4,39	1,17	75,0	89,0	<b>81,25</b>	4,18	0,74	72,5	91,5	.304
<b>SNB</b> (°)	<b>78,32</b>	3,18	0,85	73,5	85,0	<b>77,84</b>	4,38	0,77	71,0	87,0	.715
<b>ANB</b> (°)	<b>4,32</b>	2,35	0,62	0,0	7,5	<b>3,41</b>	2,46	0,44	-2,0	6,0	.246

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimum; Max - maksimum; SNA - anteroposteriorni položaj gornje vilice prema kranijalnoj bazi; SNB - anteroposteriorni položaj donje vilice prema kranijalnoj bazi; ANB - skeletni sagitalni odnos gornje i donje vilice; \*- statistički značajno.

Rezultati T-testa za nezavisne uzorke ispitivane i kontrolne grupe u okviru podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“ prikazani su u tabeli 5.2.2 (c).

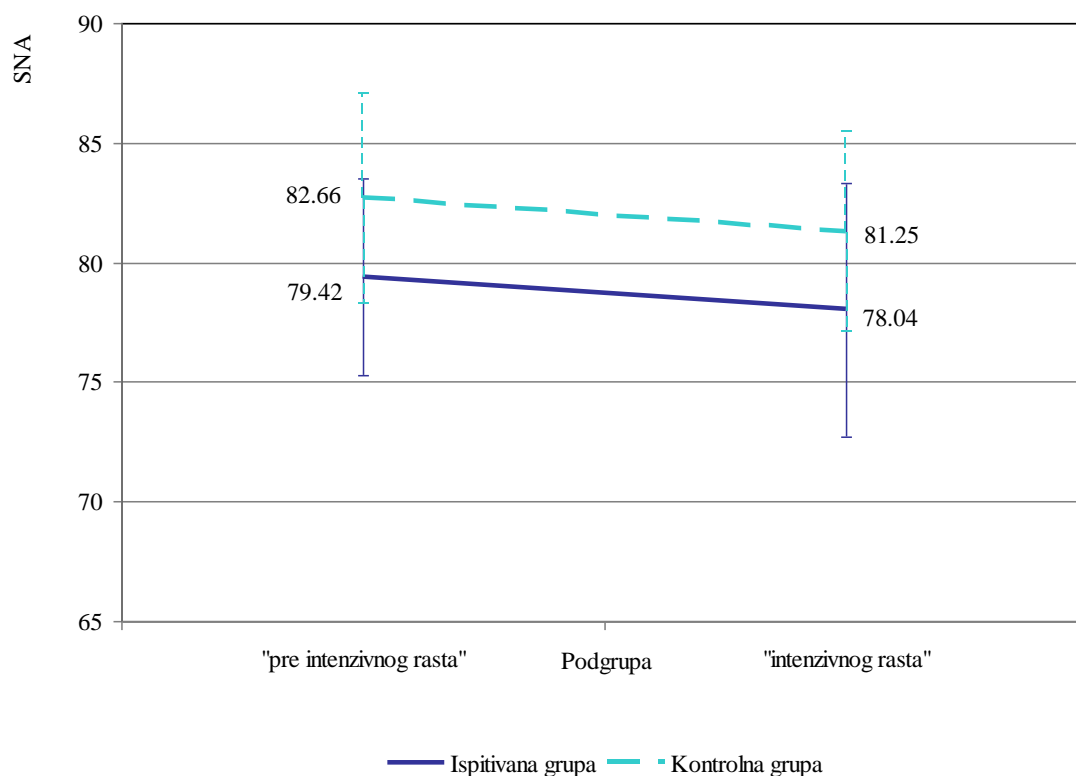
Dobijeni rezultati za anteroposteriorni položaj gornje i donje vilice ukazivali su na činjenicu da su obe vilice retrognate kod devojčica ispitivane grupe u odnosu na kontrolnu (dijagram 5.2.2 (a) i (b)). Međutim, ova razlika nije bila statistički značajna u okviru podgrupa „pre intenzivnog rasta“. Između podgrupa „intenzivnog rasta“ postojala je značajna razlika u vrednosti uglova SNA ( $p=0,026$ ) i SNB ( $p=0,036$ ). U ispitivanoj grupi vrednosti ovih uglova iznosile su  $78,04 \pm 5,30^\circ$  i  $74,93 \pm 4,45^\circ$ , a u kontrolnoj grupi  $81,25 \pm 4,18^\circ$  i  $77,84 \pm 4,38^\circ$ , redom. Međuvilični ugao nije se značajno razlikovao između ispitivane i kontrolne grupe ni u jednoj od podgrupa.

Rezultati dobijeni u ovom istraživanju potvrdili su da u periodu pre intenzivnog rasta nije postojala razlika u morfologiji skeleta lica u sagitalnom pravcu između ispitivane i kontrolne grupe. Tokom perioda intenzivnog rasta kod osoba sa Turner sindromom bila je izraženija distalizacija obe vilice. Pravac rasta vilica u sagitalnom pravcu bio je isti u obe grupe, ali je ova razlika u intenzitetu rasta dovela do izraženog bimaksilarnog retrognatizma ispitivane grupe u odnosu na kontrolnu tokom perioda intenzivnog rasta.

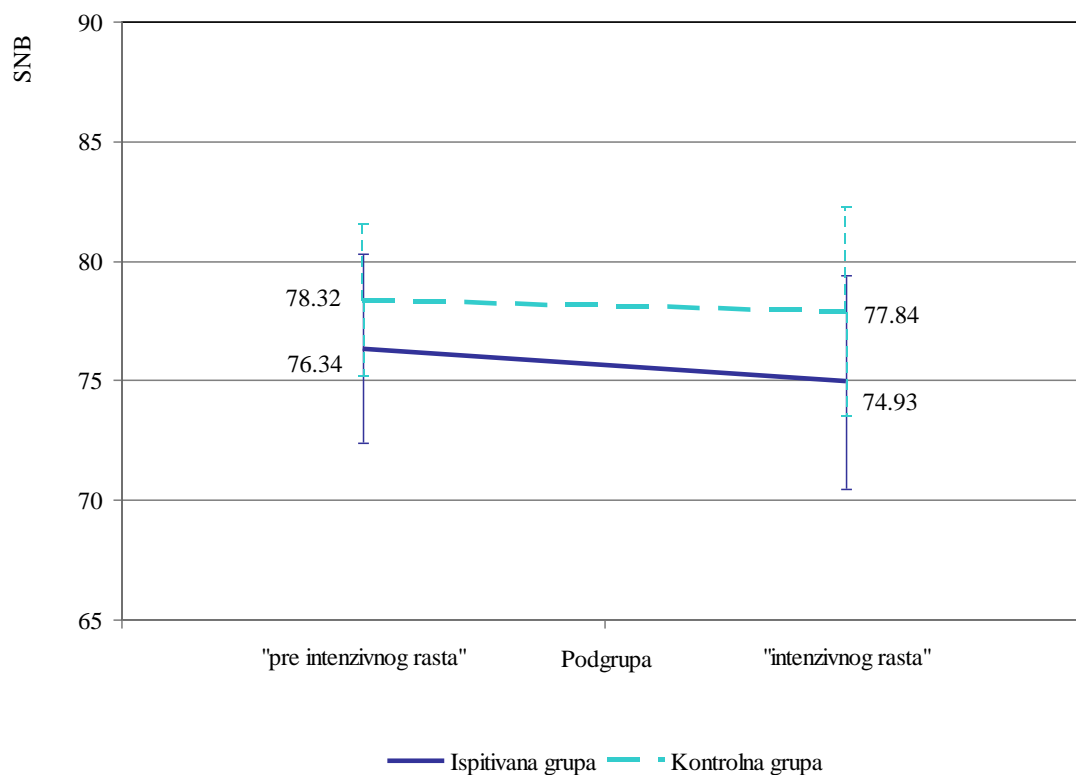
**Tabela 5.2.2 (c)** Deskriptivna statistika i poređenje parametara morfologije skeleta lica u sagitalnom pravcu kod ispitivane i kontrolne grupe u okviru podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.

Skelet lica u sagitalnom pravcu	Devojčice sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta (n=5)			Kontrolna grupa zdravih devojčica (n=14)			T-test za nezavisne uzorke
	Srednja vrednost	SD	SE	Srednja vrednost	SD	SE	
<b>Podgrupe „pre intenzivnog rasta“</b>							
SNA (°)	<b>79,42</b>	4,11	1,84	<b>82,66</b>	4,39	1,17	.168
SNB (°)	<b>76,34</b>	3,95	1,77	<b>78,32</b>	3,18	0,85	.275
ANB (°)	<b>3,06</b>	1,08	0,48	<b>4,32</b>	2,35	0,62	.269
<b>Podgrupe „intenzivnog rasta“</b>							
	(n=16)			(n=32)			p vrednost za dvosmerno testiranje
SNA (°)	<b>78,04</b>	5,30	1,33	<b>81,25</b>	4,18	0,74	.026*
SNB (°)	<b>74,93</b>	4,45	1,11	<b>77,84</b>	4,38	0,77	.036*
ANB (°)	<b>3,11</b>	1,27	0,32	<b>3,41</b>	2,46	0,44	.588

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimum; Max - maksimum; SNA - anteroposteriorni položaj gornje vilice prema kranijalnoj bazi; SNB - anteroposteriorni položaj donje vilice prema kranijalnoj bazi; ANB - skeletni sagitalni odnos gornje i donje vilice; \*- statistički značajno.



**Dijagram 5.2.2 (a)** Promena ugla anteroposteriornog položaja gornje vilice prema kranijalnoj bazi (SNA) kod ispitivane i kontrolne grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.



**Dijagram 5.2.2 (b)** Promena ugla anteroposteriornog položaja donje vilice prema kranijalnoj bazi (SNB) kod ispitivane i kontrolne grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.

### 5.2.3 Promene u morfologiji skeleta lica u vertikalnom pravcu nastale tokom rasta

U tabelama 5.2.3 (a) i (b) prikazani su rezultati istraživanja promena morfologije skeleti lica u vertikalnom pravcu i poređenja podgrupa T-test-om u okviru ispitivane i kontrolne grupe.

Upoređivanjem smeru rasta vilica ustanovljeno je da kod ispitivane grupe obe vilice rastu unazad i nadole (dijagram 5.2.3 (a) i (b)) približno istim intenzitetom tako da je promena međuviličnog ugla zanemarljiva. U kontrolnoj grupi gornja vilica pokazuje tendenciju ka blagoj prednjoj rotaciji, dok donja vilica raste unazad i nadole što rezultuje blagim povećanjem međuviličnog ugla.

Nije bilo moguće statistički dokazati promene u položaju gornje i donje vilice u vertikalnoj ravni ni kod ispitivane ni kod kontrolne grupe.

**Tabela 5.2.3 (a)** Deskriptivna statistika i poređenje parametara morfologije skeleta lica u vertikalnom pravcu kod ispitivane grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.

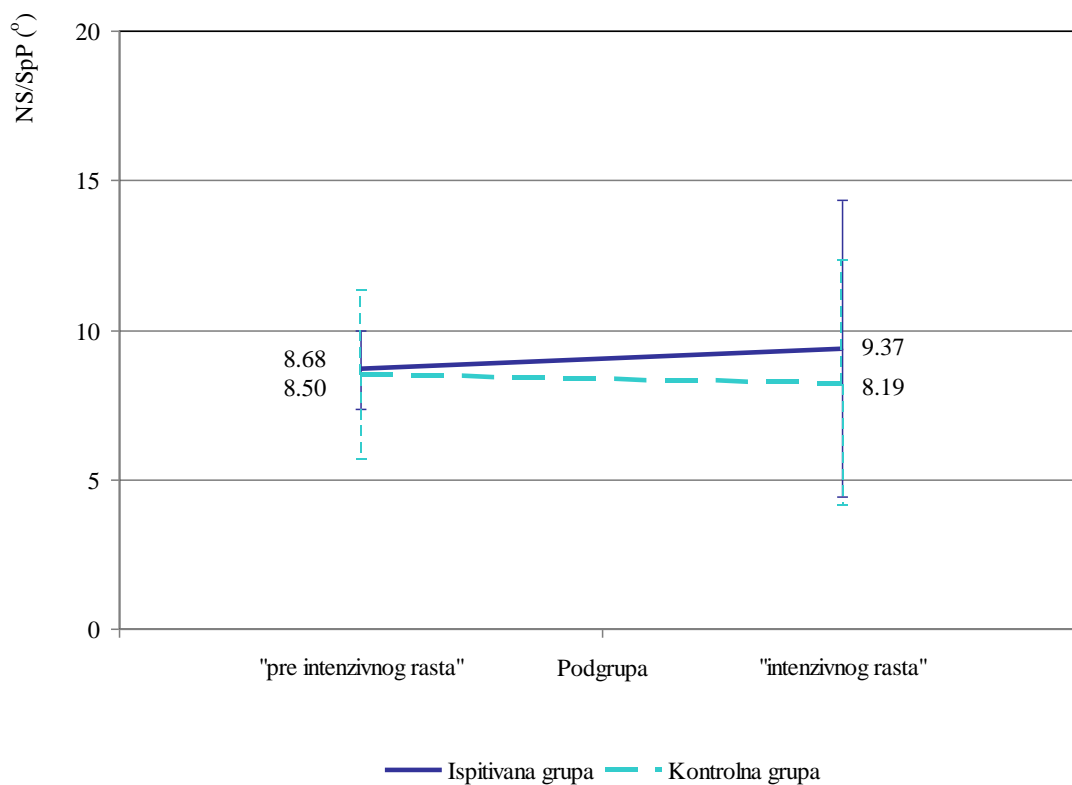
Skelet lica u vertikalnom pravcu	Devojčice sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta										T-test za nezavisne uzorke
	Podgrupa „pre intenzivnog rasta“ (n=5)					Podgrupa „intenzivnog rasta“ (n=16)					
	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	
<b>NS/SpP</b> (°)	<b>8,68</b>	1,32	0,59	7,0	10,5	<b>9,37</b>	4,95	1,24	3,0	18,5	.765
<b>NS/MP</b> (°)	<b>31,32</b>	4,08	1,82	25,0	35,0	<b>32,23</b>	7,16	1,79	25,0	57,0	.791
<b>SpP/MP</b> (°)	<b>22,64</b>	4,98	2,23	16,0	28,0	<b>22,86</b>	6,60	1,65	13,5	39,0	.946

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimum; Max - maksimum; NS/SpP - nagib osnovne ravni gornje vilice prema ravni prednje kranijalne baze; NS/MP - nagib donje vilice prema ravni prednje kranijalne baze; SpP/MP - međuvilični ugao u vertikalnom pravcu; \*- statistički značajno.

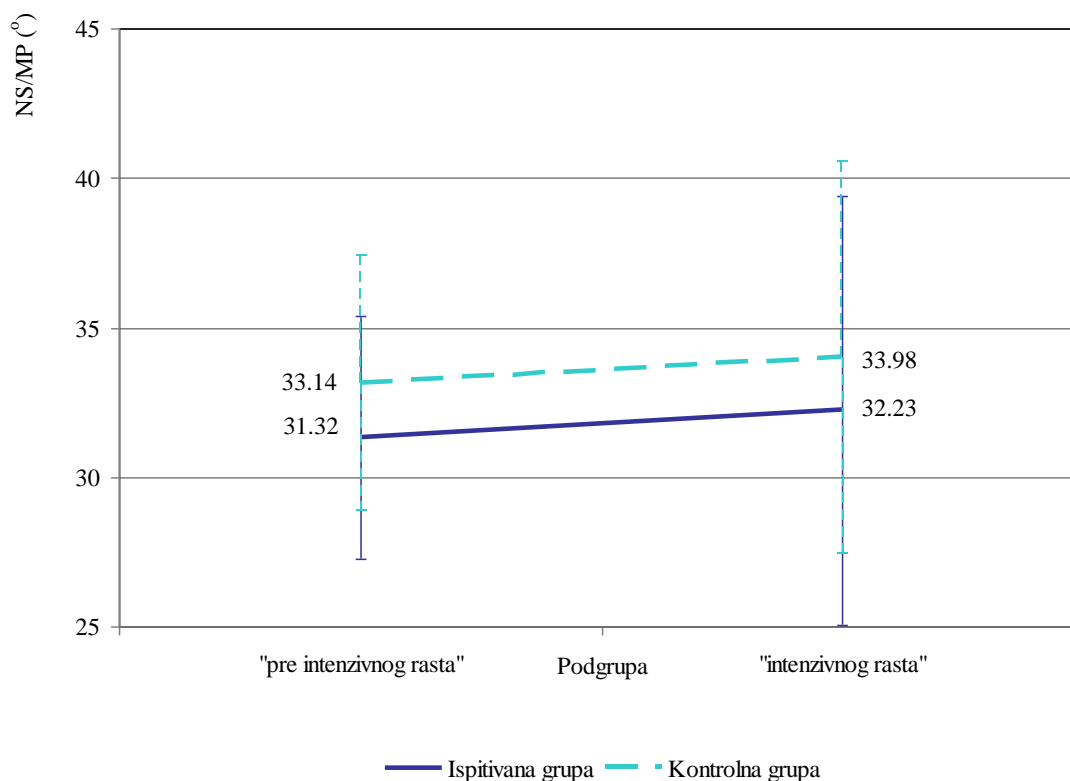
**Tabela 5.2.3 (b)** Deskriptivna statistika i poređenje parametara morfologije skeleta lica u vertikalnom pravcu kod kontrolne grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.

Skelet lica u vertikalnom pravcu	Kontrolna grupa zdravih devojčica										T-test za nezavisne uzorke
	Podgrupa „pre intenzivnog rasta“ (n=14)					Podgrupa „intenzivnog rasta“ (n=32)					
	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	
<b>NS/SpP (°)</b>	<b>8,50</b>	2,82	0,75	4,0	12,0	<b>8,19</b>	4,10	0,72	1,5	17,0	.801
<b>NS/MP (°)</b>	<b>33,14</b>	4,27	1,14	26,0	42,0	<b>33,98</b>	6,55	1,16	22,0	51,0	.662
<b>SpP/MP (°)</b>	<b>24,57</b>	4,48	1,20	17,0	32,0	<b>25,41</b>	7,22	1,28	8,0	47,0	.692

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimum; Max - maksimum; NS/SpP - nagib osnovne ravni gornje vilice prema ravni prednje kranijalne baze; NS/MP - nagib donje vilice prema ravni prednje kranijalne baze; SpP/MP - međuvilični ugao u vertikalnom pravcu; \*- statistički značajno.



**Dijagram 5.2.3 (a)** Promena nagiba osnovne ravni gornje vilice prema ravni prednje kranijalne baze (NS/SpP) kod ispitivane i kontrolne grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.



**Dijagram 5.2.3 (b)** Promena nagiba osnovne ravni donje vilice prema ravni prednje kranijalne baze (NS/MP) kod ispitivane i kontrolne grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.

Svi parametri koji opisuju morfologiju skeleta lica u vertikalnom pravcu prikazani su u tabeli 5.2.3 (c), gde su pored rezultata deskriptivne statističke analize prikazani i rezultati T-testa za nezavisne uzorke.

Rezultati dobijeni u ovom istraživanju pokazuju da se morfologija skeleta lica u vertikalnom pravcu nije značajno razlikovala između ispitivane i kontrolne grupe ni u periodu pre intenzivnog rasta, ni tokom perioda intenzivnog rasta.

Ovakvi rezultati pokazuju da se obrazac rasta gornje vilice u vertikalnom pravcu devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta donekle razlikuje od obrasca rasta kod zdravih devojčica, dok ne postoji razlika kada je u pitanju donja vilica. Iako postoji razlika u obrascu rasta, ona ne utiče na ispoljavanje razlika u konačnom položaju vilica i njihovom međusobnom odnosu u vertikalnom pravcu.

**Tabela 5.2.3 (c)** Deskriptivna statistika i poređenje parametara morfologije skeleta lica u vertikalnom pravcu kod ispitivane i kontrolne grupe u okviru podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“

Skelet lica u vertikalnom pravcu	Devojčice sa Tarner sindromom koje su primale hormon rasta (n =5)			Kontrolna grupa zdravih devojčica (n =14 )			T-test za nezavisne uzorke
	Srednja vrednost	SD	SE	Srednja vrednost	SD	SE	
	<b>Podgrupe „pre intenzivnog rasta“</b>						
<b>NS/SpP</b> (°)	<b>8,68</b>	1,32	0,59	<b>8,50</b>	2,82	0,75	.853
<b>NS/MP</b> (°)	<b>31,32</b>	4,08	1,82	<b>33,14</b>	4,27	1,14	.419
<b>SpP/MP</b> (°)	<b>22,64</b>	4,98	2,23	<b>24,57</b>	4,48	1,20	.432
	<b>Podgrupe „intenzivnog rasta“</b> (n=16)			<b>Podgrupe „intenzivnog rasta“</b> (n=32)			
<b>NS/SpP</b> (°)	<b>9,37</b>	4,95	1,24	<b>8,19</b>	4,10	0,72	.387
<b>NS/MP</b> (°)	<b>32,23</b>	7,16	1,79	<b>33,98</b>	6,55	1,16	.401
<b>SpP/MP</b> (°)	<b>22,86</b>	6,60	1,65	<b>25,41</b>	7,22	1,28	.243

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimum; Max - maksimum; NS/SpP - nagib osnovne ravni gornje vilice prema ravni prednje kranijalne baze; NS/MP - nagib donje vilice prema ravni prednje kranijalne baze; SpP/MP - međuvilični ugao u vertikalnom pravcu; \*- statistički značajno.

#### 5.2.4 Rast viličnih baza i promena odnosa viličnih baza prema prednjoj kranijalnoj bazi

Vrednosti ispitivanih parametara koji opisuju razvijenost viličnih baza i rezultati T-test-a između podgrupa ispitivane grupe prikazane su u tabeli 5.2.4 (a).

U okviru ispitivane grupe dužina tela gornje vilice statistički se značajno razlikovala ( $p=0,009$ ) između podgrupe „pre intenzivnog rasta“ ( $47,69 \pm 2,23$  mm) i „intenzivnog rasta“ ( $52,59 \pm 3,51$  mm), dok se njen odnos prema dužini prednje kranijalne baze nije značajno promenio ( $72,96 \pm 3,13$  %;  $76,56 \pm 3,67$  %,  $p=0,065$ ). Rast donje vilice je takođe bio prisutan, s tim da se statistički značajno povećala samo apsolutna dužina tela donje vilice ( $62,92 \pm 3,84$  mm;  $68,46 \pm 5,18$  mm;  $p=0,042$ ) i vilične grane ( $49,48 \pm 2,97$  mm;  $56,07 \pm 4,28$  mm;  $p=0,005$ ). Procentualni odnosi dužine tela donje vilice i prednje kranijalne baze kao i dužine vilične grane i tela donje vilice su bili povećani, ali nije ustanovljena statistička značajnost.

Rezultati su pokazali da je u toku ispitivanog perioda rasta došlo do značajnog rasta dužine tela gronje i donje vilice i vilične grane kod devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta.

**Tabela 5.2.4 (a)** Deskriptivna statistika i poređenje parametara razvijenosti viličnih baza i odnosa viličnih baza prema prednjoj kranijalnoj bazi kod ispitivane grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.

Razvijenost viličnih baza i odnos prema prednjoj kranijalnoj bazi	Devojčice sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta										T-test za nezavisne uzorke
	Podgrupa „pre intenzivnog rasta“ (n=5)					Podgrupa „intenzivnog rasta“ (n=16)					
	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	p vrednost za dvosmerno testiranje
<b>Snp-Sna (mm)</b>	<b>47,69</b>	2,23	1,00	44,45	49,57	<b>52,59</b>	3,51	0,90	45,60	57,39	.009*
<b>Snp-Sna/N-S (%)</b>	<b>72,96</b>	3,13	1,40	68,00	77,00	<b>76,56</b>	3,67	0,95	69,00	83,00	.065
<b>Pg-Go (mm)</b>	<b>62,92</b>	3,84	1,72	59,27	67,83	<b>68,46</b>	5,18	1,34	60,00	76,30	.042*
<b>Pg-Go/N-S (%)</b>	<b>96,18</b>	3,53	1,58	91,00	100,00	<b>99,63</b>	5,21	1,35	92,00	109,00	.188
<b>Go-Cd (mm)</b>	<b>49,48</b>	2,97	1,33	45,65	53,48	<b>56,07</b>	4,28	1,10	48,25	63,75	.005*
<b>Go-Cd/Pg-Go (%)</b>	<b>78,72</b>	4,15	1,86	73,00	83,00	<b>82,19</b>	7,46	1,93	74,00	102,00	.341

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimalna vrednost varijable; Max - maksimalna vrednost varijable; Snp-Sna - dužina tela gornje vilice; Snp-Sna/N-S - odnos dužina tela gornje vilice i prednje kranijalne baze; Pg-Go - dužina tela donje vilice; Pg-Go/N-S - odnos dužina tela donje vilice i prednje kranijalne baze; Go-Cd - dužina vilične grane; Go-Cd/Pg-Go - odnos dužina vilične grane i tela donje vilice; \*-statistički značajno.

Tabela 5.2.4 (b) prikazuje deskriptivnu statistiku ispitivanih parametara razvijenosti viličnih baza i rezultate T-test-a između podgrupa kontrolne grupe.

U kontrolnoj grupi značajna razlika bila je prisutna u procentualnom odnosu dužina tela donje vilice prema prednjoj kranijalnoj bazi ( $100,46 \pm 5,66$  %;  $105,00 \pm 6,74$  %;  $p=0,034$ ) kao i u apsolutnoj dužini vilične grane ( $48,57 \pm 3,20$  mm;  $51,59 \pm 5,83$  mm;  $p=0,031$ ). Iako je tokom rasta došlo do povećanja dužine vilične grane, procentualni odnos dužina vilične grane i tela donje vilice se nije značajno izmenio, što je potvrdilo činjenicu da kod zdravih osoba donja vilica raste proporcionalno. Kod vrednosti ostalih parametara nije uočena statistički značajna razlika između podgrupa kontrolne grupe.



**Tabela 5.2.4 (b)** Deskriptivna statistika i poređenje parametara razvijenosti viličnih baza i odnosa viličnih baza prema prednjoj kranijalnoj bazi kod kontrolne grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.

Razvijenost viličnih baza i odnos prema prednjoj kranijalnoj bazi	Kontrolna grupa zdravih devojčica										T-test za nezavisne uzorke  p vrednost za dvosmerno testiranje
	Podgrupa „pre intenzivnog rasta“ (n=14)					Podgrupa „intenzivnog rasta“ (n=32)					
	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	
<b>SnP-Sna (mm)</b>	<b>49,45</b>	3,08	0,82	44,55	55,91	<b>49,30</b>	3,30	0,59	42,39	57,27	.881
<b>SnP-Sna/N-S (%)</b>	<b>76,11</b>	4,56	1,22	67,00	82,00	<b>76,07</b>	4,01	0,72	68,00	86,00	.975
<b>Pg-Go (mm)</b>	<b>65,38</b>	5,50	1,47	58,18	80,00	<b>67,99</b>	4,33	0,78	58,18	77,27	.092
<b>Pg-Go/N-S (%)</b>	<b>100,46</b>	5,66	1,51	92,00	112,00	<b>105,00</b>	6,74	1,21	94,00	119,00	.034*
<b>Go-Cd (mm)</b>	<b>48,57</b>	3,20	0,85	43,64	55,00	<b>51,59</b>	5,83	1,05	40,00	64,55	.031*
<b>Go-Cd/Pg-Go (%)</b>	<b>74,63</b>	6,52	1,74	65,00	85,00	<b>75,88</b>	7,13	1,28	62,00	89,00	.579

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimalna vrednost varijable; Max - maksimalna vrednost varijable; SnP-Sna - dužina tela gornje vilice; SnP-Sna/N-S - odnos dužina tela gornje vilice i prednje kranijalne baze; Pg-Go - dužina tela donje vilice; Pg-Go/N-S - odnos dužina tela donje vilice i prednje kranijalne baze; Go-Cd - dužina vilične grane; Go-Cd/Pg-Go - odnos dužina vilične grane i tela donje vilice; \*-statistički značajno.

U tabeli 5.2.4 (c) prikazane su vrednosti svih parametara opisanih u ovom poglavlju, kao i rezultati T-testa za poređenje parametara između ispitivane i kontrolne grupe u okviru podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.

Poređenjem dobijenih rezultata između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ nije ustanovljena statistički značajna razlika ni u veličini viličnih baza, niti u njihovom procentualom odnosu prema prednjoj kranijalnoj bazi.

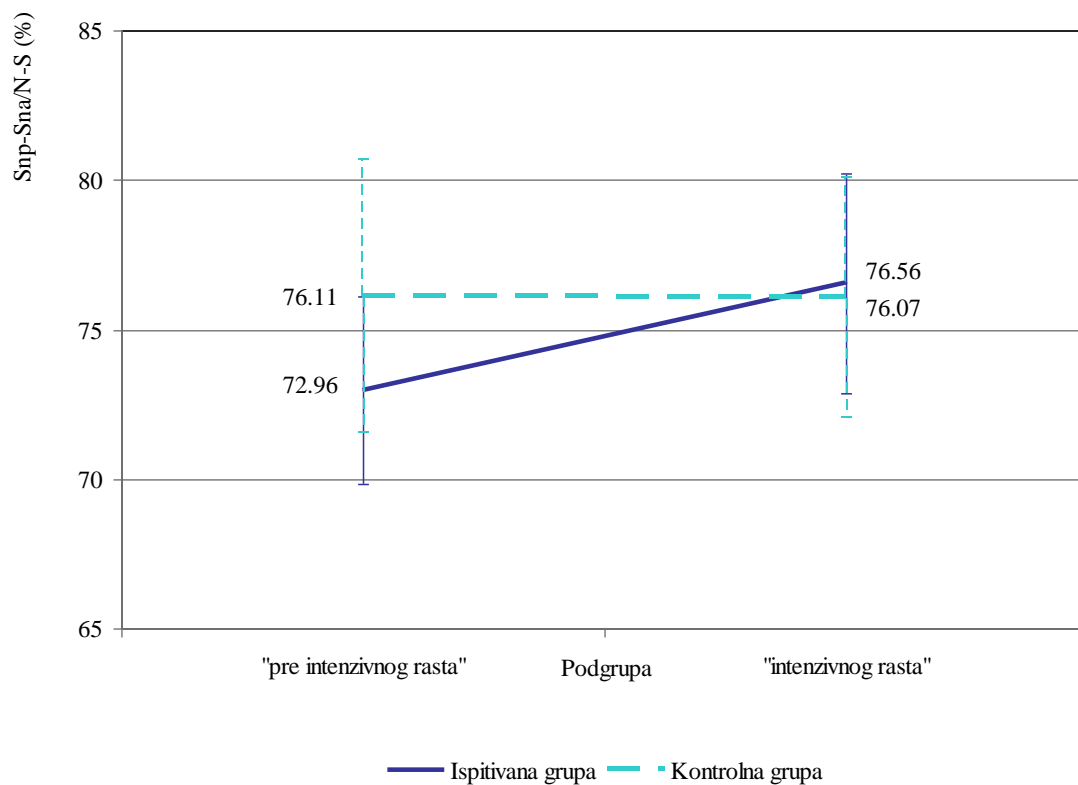
U podgrupama „intenzivnog rasta“ su ustanovljene značajne razlike između dobijenih srednjih vrednosti. Dužina tela gornje vilice bila je statistički značajno veća kod ispitivane grupe ( $52,59 \pm 3,51$  mm) u odnosu na kontrolnu ( $49,30 \pm 3,30$  mm;  $p=0,003$ ), dok se procentualni odnos nije značajno razlikovao (dijagram 5.2.4 (a)). Iako se dužina tela donje vilice nije razlikovala između ispitivane i kontrolne grupe, njen procentualni odnos prema prednjoj kranijalnoj bazi je u ispitivanoj grupi ( $99,63 \pm 5,21$  %) bio značajno manji nego u kontrolnoj ( $105,00 \pm 6,74$ %;  $p=0,010$ ) (dijagram 5.2.4 (b)). Vilična grana bila je značajno duža ( $p=0,011$ ) u ispitivanoj ( $56,07 \pm 4,28$  mm) nego u kontrolnoj grupi ( $51,59 \pm 5,83$  mm), a procentualni odnos vilične grane i tela takođe se značajno razlikovao ( $82,19 \pm 7,46$  %;  $75,88 \pm 7,13$  %;  $p=0,008$ ) (dijagram 5.2.4 (c)).

Rezultati su pokazali da do perioda intenzivnog rasta nisu utvrđene značajne razlike u razvijenosti viličnih baza. Tokom perioda intenzivnog rasta dolazi do intenzivnog rasta gornje vilice i vilične grane kod ispitivane grupe, dok telo donje vilice zaostaje za rastom. Razlike u intenzitetu rasta vilica između ispitivane i kontrolne grupe uslovile su nedovoljnu razvijenost tela donje vilice i prerazvijenost vilične grane kod devojčica sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta u poređenju sa zdravim devojčicama.

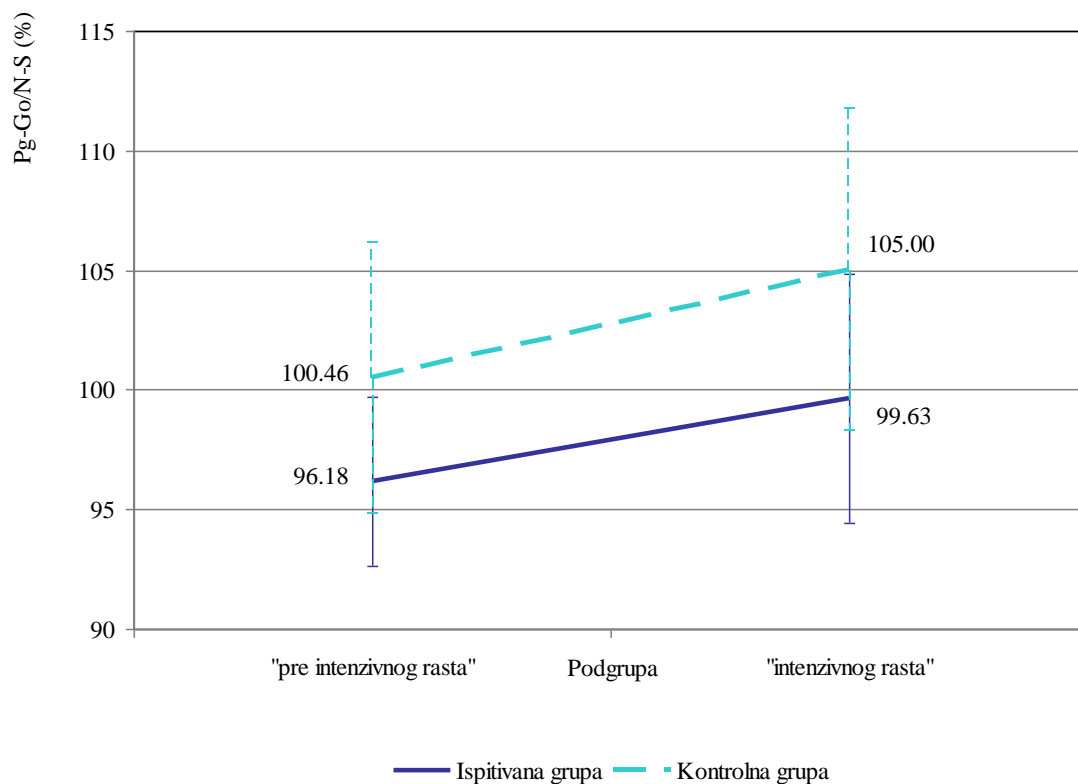
**Tabela 5.2.4 (c)** Deskriptivna statistika i poređenje parametara razvijenosti viličnih baza i odnosa viličnih baza prema prednjoj kranijalnoj bazi kod ispitivane i kontrolne grupe u okviru podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.

Razvijenost viličnih baza i odnos prema prednjoj kranijalnoj bazi	Devojčice sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta (n = 5)			Kontrolna grupa zdravih devojčica (n = 14)			T-test za nezavisne uzorke
	Srednja vrednost	SD	SE	Srednja vrednost	SD	SE	
<b>Podgrupe „pre intenzivnog rasta“</b>							
<b>Snp-Sna (mm)</b>	<b>47,69</b>	2,23	1,00	<b>49,45</b>	3,08	0,82	.260
<b>Snp-Sna/N-S (%)</b>	<b>72,96</b>	3,13	1,40	<b>76,11</b>	4,56	1,22	.174
<b>Pg-Go (mm)</b>	<b>62,92</b>	3,84	1,72	<b>65,38</b>	5,50	1,47	.374
<b>Pg-Go/N-S (%)</b>	<b>96,18</b>	3,53	1,58	<b>100,46</b>	5,66	1,51	.135
<b>Go-Cd (mm)</b>	<b>49,48</b>	2,97	1,33	<b>48,57</b>	3,20	0,85	.586
<b>Go-Cd/Pg-Go (%)</b>	<b>78,72</b>	4,15	1,86	<b>74,63</b>	6,52	1,74	.211
<b>Podgrupe „intenzivnog rasta“</b>							
		(n = 16)			(n = 32)		
<b>Snp-Sna (mm)</b>	<b>52,59</b>	3,51	0,90	<b>49,30</b>	3,30	0,59	.003*
<b>Snp-Sna/N-S (%)</b>	<b>76,56</b>	3,67	0,95	<b>76,07</b>	4,01	0,72	.689
<b>Pg-Go (mm)</b>	<b>68,46</b>	5,18	1,34	<b>67,99</b>	4,33	0,78	.747
<b>Pg-Go/N-S (%)</b>	<b>99,63</b>	5,21	1,35	<b>105,00</b>	6,74	1,21	.010*
<b>Go-Cd (mm)</b>	<b>56,07</b>	4,28	1,10	<b>51,59</b>	5,83	1,05	.011*
<b>Go-Cd/Pg-Go (%)</b>	<b>82,19</b>	7,46	1,93	<b>75,88</b>	7,13	1,28	.008*

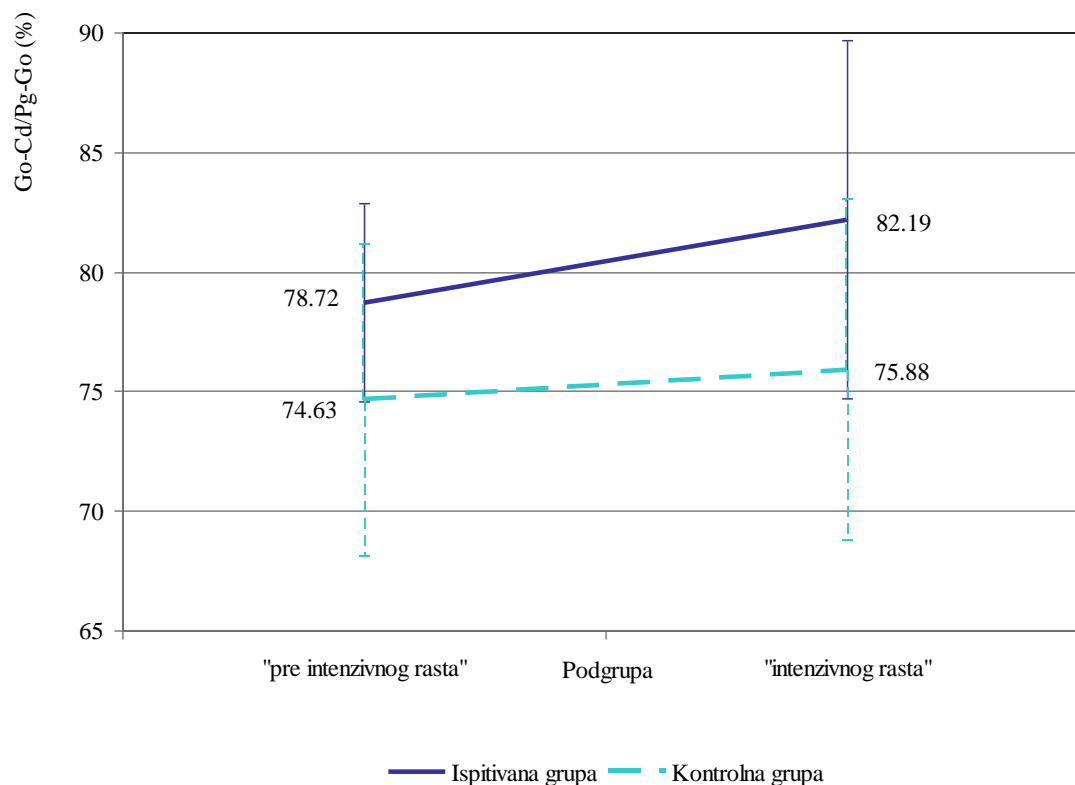
SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimalna vrednost varijable; Max - maksimalna vrednost varijable; Snp-Sna - dužina tela gornje vilice; Snp-Sna/N-S - odnos dužina tela gornje vilice i prednje kranijalne baze; Pg-Go - dužina tela donje vilice; Pg-Go/N-S - odnos dužina tela donje vilice i prednje kranijalne baze; Go-Cd - dužina vilične grane; Go-Cd/Pg-Go - odnos dužina vilične grane i tela donje vilice; \*-statistički značajno.



**Dijagram 5.2.4 (a)** Promena odnosa dužina tela gornje vilice i prednje kranijalne baze (SnP-Sna/N-S) kod ispitivane i kontrolne grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.



**Dijagram 5.2.4 (b)** Promena odnosa dužina tela donje vilice i prednje kranijalne baze (Pg-Go/N-S) kod ispitivane i kontrolne grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.



**Dijagram 5.2.4 (c)** Promena odnosa dužina vilične grane i tela donje vilice (Go-Cd/ Pg-Go) kod ispitivane i kontrolne grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.

### 5.2.5 Rast lica i vilica

U tabeli 5.2.5 (a) prikazana je deskriptivna statistika i rezultati T-test-a parametra koji opisuju tip rasta lica i vilica u ispitivanoj grupi.

U ispitivanoj grupi nije utvrđena razlika između prosečnih vrednosti ugaonih parametara podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“. Značajno povećanje ugla uočeno je jedino kod vrednosti ugla Y ose koja se tokom ispitivanog perioda rasta povećala ( $66,90 \pm 0,74^\circ$ ;  $70,02 \pm 5,59^\circ$ ;  $p=0,044$ ). Dužine zadnje ( $p=0,003$ ) i prednje ( $p=0,002$ ) visine lica značajno su se povećale tokom ispitivanog perioda, dok se njihov procentualni odnos nije bitno izmenio. U podgrupi „pre intenzivnog rasta“ vrednosti zadnje ( $69,79 \pm 5,31$  mm) i prednje visine lica ( $100,08 \pm 4,74$  mm) bile su značajno manje nego u podgrupi „intenzivnog rasta“ ( $79,93 \pm 7,21$  mm;  $116,26 \pm 9,03$  mm, redom).

Rezultati su pokazali da se tokom ispitivanog perioda rasta kod osoba sa Turner sindromom tip rasta lica nije izmenio, da je donja vilica imala tendenciju rasta

unazad i nadole, a da je rast lica bio prisutan u ispitivanom periodu. Prednja i zadnja visina lica su rasle ujednačenom brzinom.

**Tabela 5.2.5 (a)** Deskriptivna statistika i poređenje parametara tipa rasta lica i vilica kod ispitivane grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.

Tip rasta lica i vilica	Devojčice sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta										T-test za nezavisne uzorke
	Podgrupa „pre intenzivnog rasta“ (n =5)					Podgrupa „intenzivnog rasta“ (n=16)					
	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	p vrednost za dvosmerno testiranje
NSAr (°)	<b>122,58</b>	2,83	1,27	120,0	127,0	<b>124,24</b>	8,17	2,04	113,0	140,5	.499
SArGo' (°)	<b>143,90</b>	8,23	3,68	135,0	155,0	<b>144,94</b>	7,85	1,96	127,5	156,0	.800
ArGo'Me (°)	<b>125,04</b>	8,38	3,75	110,5	132,0	<b>123,37</b>	9,84	2,46	108,5	149,0	.737
Björk-ov poligon (°)	<b>391,52</b>	3,84	1,72	385,5	395,0	<b>392,49</b>	7,20	1,80	384,5	417,0	.778
NGo'Ar (°)	<b>53,00</b>	4,44	1,99	47,5	58,5	<b>50,16</b>	5,12	1,28	42,0	60,0	.280
NGo'Me (°)	<b>70,80</b>	4,72	2,11	62,5	74,0	<b>73,47</b>	6,64	1,66	62,5	94,0	.418
NSGn (°)	<b>66,90</b>	0,74	0,33	66,0	68,0	<b>70,02</b>	5,59	1,40	63,0	86,0	.044*
S-Go' (mm)	<b>67,79</b>	5,31	2,38	59,35	72,58	<b>79,49</b>	6,11	1,53	71,09	91,43	.001*
N-Me (mm)	<b>100,08</b>	4,74	2,12	93,91	106,30	<b>116,26</b>	9,03	2,26	102,62	132,14	.002*
S-Go'/N-Me (%)	<b>67,17</b>	2,94	1,31	63	71	<b>63,49</b>	3,95	0,09	57	74	.502

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimalna vrednost varijable; Max - maksimalna vrednost varijable; NSAr - ugao sedla kranijalne baze; SArGo' - artikularni ugao; ArGo'Me - gonijalni ugao; Zbir uglova Björk-ovog poligona - zbir uglova sedla kranijalne baze, artikularnog i gonijalnog ugla; NGo'Ar - gornji gonijalni ugao; NGo'Me - donji gonijalni ugao; NSGn - ugao Y ose; S-Go' - zadnja visina lica; N-Me - prednja visina lica; S-Go'/N-Me - odnos zadnje i prednje visine lica; \*- statistički značajno.

Tabela 5.2.5 (b) prikazuje deskriptivnu statistiku i p vrednosti T-test-a za parametre tipa rasta lica i vilica u kontrolnoj grupi.

U kontrolnoj grupi se srednje vrednosti ugaonih parametara nisu značajno izmenile tokom ispitivanog perioda rasta. Vrednost zadnje visine lica bila je značajno veća ( $p=0,000$ ) u podgrupi „intenzivnog rasta“ ( $70,73 \pm 4,35$  mm) u odnosu na podgrupu „pre intenzivnog rasta“ ( $62,12 \pm 4,76$  mm). Statistički značajna razlika ( $p=0,000$ ) uočena je i kod vrednosti za prednju visinu lica ( $108,24 \pm 6,33$  mm;  $100,60 \pm 5,66$  mm, redom). Nije uočena značajna razlika između srednjih vrednosti procentualnog odnosa prednje i zadnje visine lica.

Ni u kontrolnoj grupi nije postojala promena u tipu rasta lica, a rast lica je bio prisutan i ujednačen u ispitivanom periodu.

**Tabela 5.2.5 (b)** Deskriptivna statistika i poređenje tipa rasta lica i vilica kod kontrolne grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.

Tip rasta lica i vilica	Kontrolna grupa zdravih devojčica										T-test za nezavisne uzorke  p vrednost za dvosmerno testiranje
	Podgrupa „pre intenzivnog rasta“ (n=14)					Podgrupa „intenzivnog rasta“ (n=32)					
	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	Srednja vrednost	SD	SE	Min	Max	
NSAr (°)	<b>119,89</b>	5,39	1,44	112,0	132,0	<b>123,03</b>	5,47	0,97	113,5	133,0	.079
SArGo' (°)	<b>147,36</b>	7,35	1,96	137,0	163,0	<b>145,50</b>	5,83	1,03	132,0	160,0	.364
ArGo'Me (°)	<b>125,86</b>	5,50	1,47	120,0	140,5	<b>125,39</b>	7,79	1,38	107,0	144,0	.840
Björk-ov poligon (°)	<b>393,11</b>	3,53	0,94	387,0	398,0	<b>393,92</b>	6,58	1,16	383,0	411,0	.666
NGo'Ar (°)	<b>53,04</b>	3,56	0,95	48,0	59,0	<b>50,92</b>	3,72	0,67	43,5	57,5	.080
NGo'Me (°)	<b>72,46</b>	3,37	0,90	67,5	81,5	<b>74,29</b>	6,68	1,20	62,5	91,5	.340
NSGn (°)	<b>65,82</b>	2,16	0,58	61,5	68,5	<b>68,13</b>	4,30	0,77	58,5	78,0	.065
S-Go' (mm)	<b>65,12</b>	4,76	1,27	56,36	74,55	<b>70,73</b>	4,35	0,77	62,27	81,82	.000*
N-Me (mm)	<b>100,60</b>	5,66	1,51	94,55	116,00	<b>108,24</b>	6,33	1,12	95,00	125,45	.000*
S-Go'/N-Me (%)	<b>64,78</b>	4,01	1,07	55	70	<b>65,48</b>	4,43	0,78	56	75	.613

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimalna vrednost varijable; Max - maksimalna vrednost varijable; NSAr - ugao sedla kranijalne baze; SArGo' - artikularni ugao; ArGo'Me - gonijalni ugao; Zbir uglova Björk-ovog poligona - zbir uglova sedla kranijalne baze, artikularnog i gonijalnog ugla; NGo'Ar - gornji gonijalni ugao; NGo'Me - donji gonijalni ugao; NSGn - ugao Y ose; S-Go' - zadnja visina lica; N-Me - prednja visina lica; S-Go'/N-Me - odnos zadnje i prednje visine lica; \*- statistički značajno.

Tabela 5.2.5 (c) prikazuje vrednosti parametara tipa rasta lica i vilica ispitivane i kontrolne grupe, za obe podgrupe i rezultate T-test-a.

U okviru podgrupe „pre intenzivnog rasta“ između ispitivane i kontrolne grupe nije ustanovljena statistički značajna razlika u parametrima koji opisuju tip rasta lica i vilica. U okviru podgrupe „intenzivnog rasta“ značajna razlika ustanovljena je između visina lica. Zadnja ( $79,93 \pm 7,21$  mm) i prednja visina lica ( $116,26 \pm 9,03$  mm) bile su duže kod ispitivane grupe u odnosu na kontrolnu grupu zdravih devojčica ( $70,73 \pm 4,35$  mm ( $p=0,000$ );  $108,24 \pm 6,33$  mm ( $p=0,001$ ), redom). Pored razlike u visini lica prisutna je i razlika u njihovom odnosu, koji je kod ispitivane grupe iznosio  $68,82 \pm 4,43$  %, a kod kontrolne  $65,48 \pm 4,43$  % ( $p=0,016$ ).

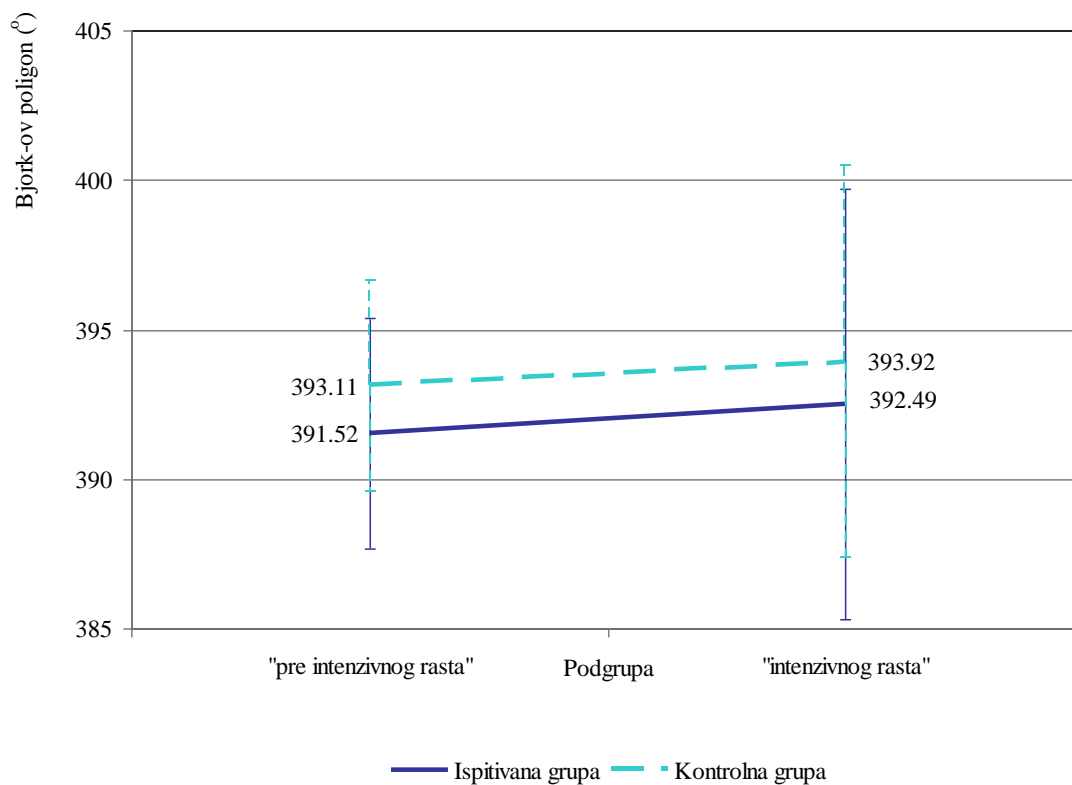
Rezultati istraživanja ukazivali su na prisustvo sličnog obrasca rasta lica i vilica, ali i na povećan intenzitet rasta zadnje i prednje visine lica kod devojčica sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta u odnosu na zdrave devojčice.

**Tabela 5.2.5 (c)** Deskriptivna statistika i poređenje parametara tipa rasta lica i vilica kod ispitivane i kontrolne grupe u okviru podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.

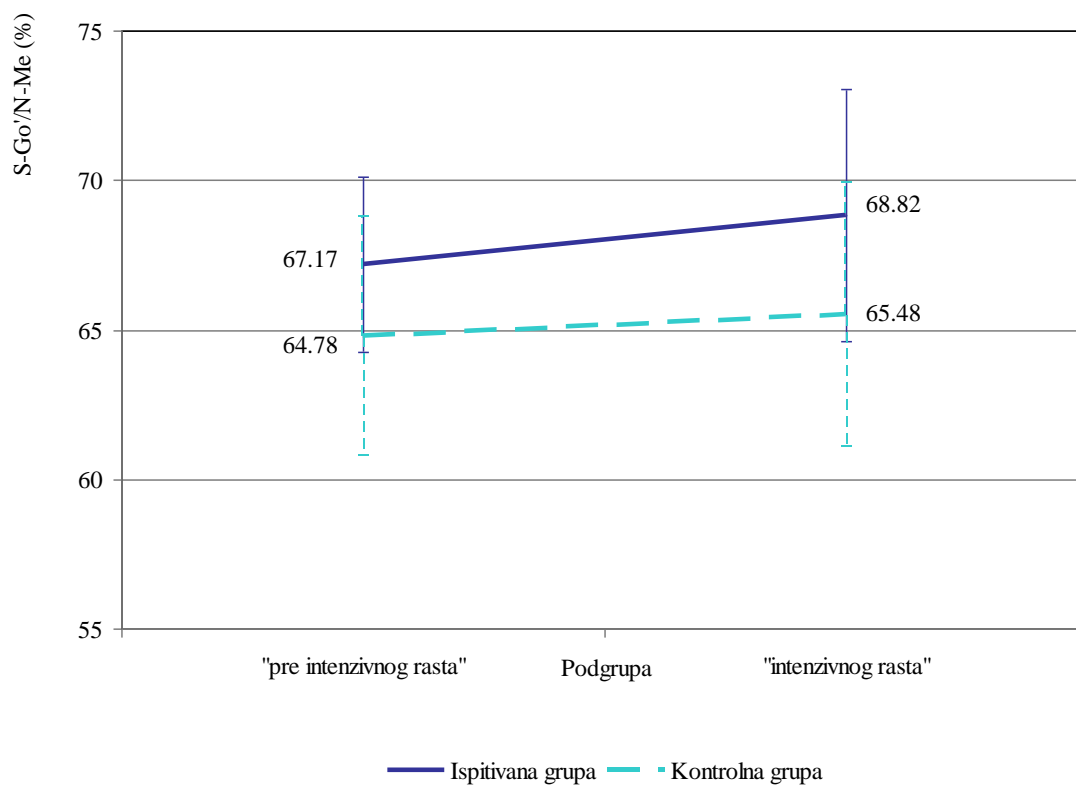
Tip rasta lica i vilica	Devojčice sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta (n = 5)			Kontrolna grupa zdravih devojčica (n = 14)			T-test za nezavisne uzorke
	Srednja vrednost	SD	SE	Srednja vrednost	SD	SE	
<b>Podgrupe „pre intenzivnog rasta“</b>							
NSAr (°)	<b>122,58</b>	2,83	1,27	<b>119,89</b>	5,39	1,44	.308
SArGo' (°)	<b>143,90</b>	8,23	3,68	<b>147,36</b>	7,35	1,96	.393
ArGo'Me (°)	<b>125,04</b>	8,38	3,75	<b>125,86</b>	5,50	1,47	.806
<b>Björk-ov poligon (°)</b>	<b>391,52</b>	3,84	1,72	<b>393,11</b>	3,53	0,94	.410
NGo'Ar (°)	<b>53,00</b>	4,44	1,99	<b>53,04</b>	3,56	0,95	.986
NGo'Me (°)	<b>70,80</b>	4,72	2,11	<b>72,46</b>	3,37	0,90	.404
NSGn (°)	<b>66,9</b>	0,74	0,33	<b>65,82</b>	2,16	0,58	.124
S-Go' (mm)	<b>67,79</b>	5,31	2,38	<b>65,12</b>	4,76	1,27	.310
N-Me (mm)	<b>100,08</b>	4,74	2,12	<b>100,60</b>	5,66	1,51	.937
S-Go'/N-Me (%)	<b>67,17</b>	2,94	1,31	<b>64,78</b>	4,01	1,07	.243
<b>Podgrupe „intenzivnog rasta“</b>							
		(n = 16)			(n = 32)		
NSAr (°)	<b>124,24</b>	8,17	2,04	<b>123,03</b>	5,47	0,97	.599
SArGo' (°)	<b>144,94</b>	7,85	1,96	<b>145,50</b>	5,83	1,03	.783
ArGo'Me (°)	<b>123,37</b>	9,84	2,46	<b>125,39</b>	7,79	1,38	.443
<b>Björk-ov poligon (°)</b>	<b>392,49</b>	7,20	1,80	<b>393,92</b>	6,58	1,16	.495
NGo'Ar (°)	<b>50,16</b>	5,12	1,28	<b>50,92</b>	3,72	0,67	.561
NGo'Me (°)	<b>73,47</b>	6,64	1,66	<b>74,29</b>	6,68	1,20	.691
NSGn (°)	<b>70,02</b>	5,59	1,40	<b>68,13</b>	4,30	0,77	.203
S-Go' (mm)	<b>79,93</b>	7,21	1,80	<b>70,73</b>	4,35	0,77	.000*
N-Me (mm)	<b>116,26</b>	9,03	2,26	<b>108,24</b>	6,33	1,12	.001*
S-Go'/N-Me (%)	<b>68,82</b>	4,23	1,06	<b>65,48</b>	4,43	0,78	.016*

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; Min - minimalna vrednost varijable; Max - maksimalna vrednost varijable; NSAr - ugao sedla kranijalne baze; SArGo' - artikularni ugao; ArGo'Me - gonijalni ugao; Zbir uglova Björk-ovog poligona - zbir uglova sedla kranijalne baze, artikularnog i gonijalnog ugla; NGo'Ar - gornji gonijalni ugao; NGo'Me - donji gonijalni ugao; NSGn - ugao Y ose; S-Go' - zadnja visina lica; N-Me - prednja visina lica; S-Go'/N-Me - odnos zadnje i prednje visine lica; \*- statistički značajno.





**Dijagram 5.2.5 (a)** Promena zbira uglova Björk-ovog poligona kod ispitivane i kontrolne grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.



**Dijagram 5.2.5 (b)** Promena odnosa zadnje i prednje visine lica (S-Go'/N-Me) kod ispitivane i kontrolne grupe između podgrupa „pre intenzivnog rasta“ i „intenzivnog rasta“.

### **5.3 Dinamika rasta kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta – longitudinalna studija**

U tabeli 5.3 prikazana je deskriptivna statistika za parametre morfologije kraniofacijalnog kompleksa na profilnim snimcima glave devojčica sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta, a koji su načinjeni u razmaku od godinu dana. Prikazana je i međusobna povezanost ispitivanih parametara prvog i drugog snimka. Na osnovu T-test-a za zavisne uzorke ustanovljeno je kakve i kolike promene su nastale tokom ispitivanog vremena i da li su statistički značajne.

Prosečno vreme proteklo između dva radiografisanja glave bilo je godinu dana i dva meseca. Za to vreme devojčice su sazrele u proseku za polovinu skeletne zrelosti. Na osnovu dobijenih rezultata ustanovljeno je da su i godište i skeletna zrelost značajno povećani, što odgovara postavljenim uslovima ovog istraživanja.

Ugao kranijalne baze je tokom rasta ostao neizmenjen. Prednja kranijalna baza porasla je u dužinu 3,80 mm, a zadnja 0,45 mm u proseku. Porast dužine prednje kranijalne baze bio je statistički značajan ( $p=0,003$ ). Iako se procentualan odnos dužina zadnje i prednje kranijalne baze smanjio za 2,5 %, nije ustanovljena statistički značajna razlika.

Promene u sagitalnom položaju gornje i donje vilice i njihovom međusobnom položaju bile su manje od jednog stepena i nisu bile statistički značajne.

Promene u vertikalnom položaju gornje i donje vilice i njihovom međusobnom položaju su takođe bile manje od jednog stepena i nisu bile statistički značajne.

Tokom perioda od godinu dana telo gornje vilice poraslo je u proseku za 3,20 mm, telo donje vilice za 3,75 mm, a vilična grana za 3,42 mm. Sve ove promene bile su statistički značajne ( $p=0,009$ ;  $p=0,004$ ;  $p=0,004$ , redom). Iako su obe vilice značajno porasle tokom ispitivanog perioda, njihov odnos prema prednjoj kranijalnoj bazi se nije značajno izmenio.

Nijedan od uglova koji opisuju tip rasta lica i vilica nije se izmenio za više od jednog stepena. Porast zadnje visine lica bio je značajan ( $p=0,000$ ) i iznosio je u proseku 5,13 mm, a prednje visine lica 7,21 mm ( $p=0,000$ ). Njihov međusobni odnos se nije promenio.

**Tabela 5.3** Deskriptivna statistika, korelacija i rezultati T-test-a za zavisne uzorke parametara morfologije kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta.

Devojčice sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta (n = 10)									
	Statistika zavisnih uzoraka			Korelacija zavisnih uzoraka		T-test za zavisne uzorke Uparene razlike			
	Srednja vrednost	SD	SE	r	p	Srednja vrednost	SD	SE	p vrednost za dvosmerno testiranje
<b>Starost</b> (godine)	<b>14,38</b>	3,56	1,27	0,966	.000*	<b>-1,19</b>	0,24	0,07	.000*
	<b>15,57</b>	3,50	1,11						
<b>Skeletna zrelost</b> (stadijum)	<b>3,60</b>	1,51	0,48	0,998	.000*	<b>-0,50</b>	0,53	0,17	.015*
	<b>4,10</b>	1,10	0,35						
<b>NSBa</b> (°)	<b>131,00</b>	6,65	2,10	0,944	.000*	<b>0,05</b>	2,20	0,70	.944
	<b>130,95</b>	6,14	1,94						
<b>N-S</b> (mm)	<b>67,50</b>	4,04	1,28	0,681	.030*	<b>-3,80</b>	2,97	0,94	.003*
	<b>71,29</b>	2,51	0,79						
<b>S-Ba (mm)</b>	<b>44,03</b>	5,51	1,74	0,524	.120	<b>-0,45</b>	5,08	1,61	.785
	<b>44,48</b>	4,82	1,52						
<b>S-Ba/N-S (%)</b>	<b>64,40</b>	7,46	2,36	0,551	.099	<b>2,50</b>	6,76	2,14	.272
	<b>61,90</b>	6,74	2,12						
<b>SNA</b> (°)	<b>78,76</b>	4,83	1,53	0,880	.001*	<b>0,05</b>	2,31	0,73	.947
	<b>78,71</b>	4,57	1,44						
<b>SNB</b> (°)	<b>75,46</b>	4,34	1,37	0,935	.000*	<b>-0,40</b>	1,55	0,49	.437
	<b>75,86</b>	3,84	1,22						
<b>ANB</b> (°)	<b>3,30</b>	1,14	0,36	0,504	.137	<b>0,45</b>	1,17	0,67	.253
	<b>2,85</b>	1,20	0,38						
<b>NS/SpP</b> (°)	<b>9,33</b>	4,86	1,54	0,847	.002*	<b>0,20</b>	2,72	0,86	.821
	<b>9,13</b>	3,25	1,03						
<b>NS/MP</b> (°)	<b>30,50</b>	3,06	0,97	0,908	.000*	<b>0,70</b>	1,30	0,41	.122
	<b>29,80</b>	2,57	0,81						
<b>SpP/MP</b> (°)	<b>21,30</b>	5,14	1,63	0,894	.000*	<b>0,65</b>	2,50	0,79	.431
	<b>20,65</b>	3,64	1,15						

Tabela 5.3 – Nastavak.

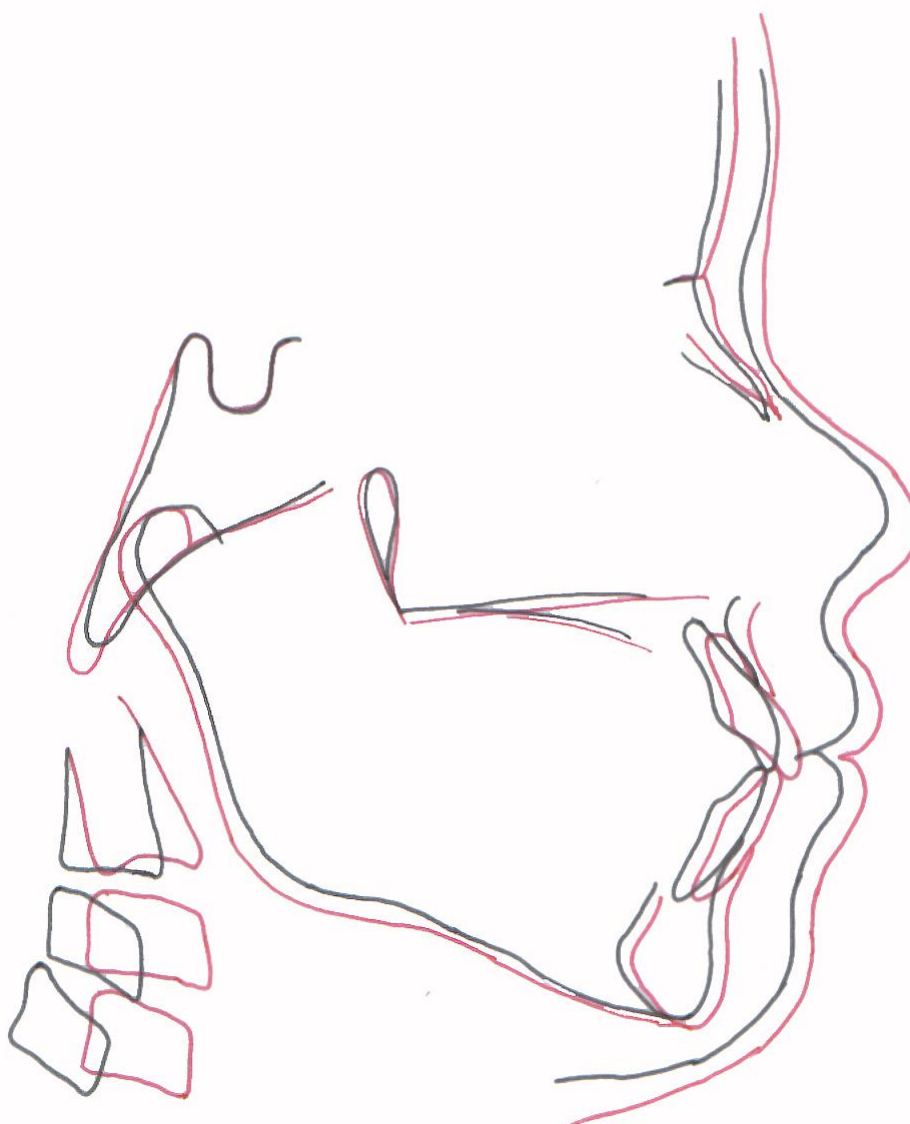
	Devojčice sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta ( <i>n</i> = 10)																																																																																																																																																													
	Statistika zavisnih uzoraka			Korelacija zavisnih uzoraka		T-test za zavisne uzorke Uparene razlike																																																																																																																																																								
	<i>Srednja vrednost</i>	<i>SD</i>	<i>SE</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>Srednja vrednost</i>	<i>SD</i>	<i>SE</i>	<i>p vrednost za dvosmerno testiranje</i>																																																																																																																																																					
<b>SnP-Sna (mm)</b>	<b>50,74</b>	3,78	1,20	0,596	.069	<b>-3,20</b>	3,04	0,96	.009*																																																																																																																																																					
	<b>53,94</b>	2,39	0,76							<b>SnP-Sna/N-S (%)</b>	<b>75,25</b>	4,76	1,51	0,718	.019*	<b>-0,50</b>	3,45	1,10	.658	<b>75,75</b>	4,39	1,39	<b>Pg-Go (mm)</b>	<b>65,76</b>	4,86	1,54	0,773	.009*	<b>-3,75</b>	3,11	0,98	.004*	<b>69,51</b>	3,35	1,06	<b>Pg-Go/N-S (%)</b>	<b>97,49</b>	5,53	1,75	0,936	.000*	<b>-0,10</b>	1,95	0,62	.880	<b>97,59</b>	5,30	1,68	<b>Go-Cd (mm)</b>	<b>54,24</b>	4,96	1,57	0,827	.003*	<b>-3,42</b>	2,79	0,88	.004*	<b>57,66</b>	4,00	1,27	<b>Go-Cd/Pg-Go (%)</b>	<b>82,84</b>	9,53	3,01	0,791	.006*	<b>-0,25</b>	5,88	1,86	.895	<b>83,09</b>	6,74	2,13	<b>NSAr (°)</b>	<b>123,50</b>	7,36	2,33	0,909	.000*	<b>-0,50</b>	3,08	0,97	.620	<b>124,00</b>	6,92	2,19	<b>SArGo' (°)</b>	<b>145,03</b>	7,91	2,50	0,918	.000*	<b>0,90</b>	3,15	0,99	.389	<b>144,13</b>	7,53	2,38	<b>ArGo'Me (°)</b>	<b>122,11</b>	7,49	2,37	0,940	.000*	<b>0,60</b>	2,56	0,81	.478	<b>121,51</b>	6,96	2,20	<b>Björk-ov poligon (°)</b>	<b>390,70</b>	3,67	1,16	0,802	.005*	<b>1,10</b>	2,20	0,69	.148	<b>389,60</b>	3,09	0,98	<b>NGo'Ar (°)</b>	<b>50,00</b>	5,04	1,59	0,965	.000*	<b>0,00</b>	1,39	0,44	1.000	<b>50,00</b>	4,40	1,39	<b>NGo'Me (°)</b>	<b>71,90</b>	4,34	1,37	0,943	.000*	<b>0,40</b>	1,47	0,46	.411	<b>71,50</b>	3,83	1,21	<b>NSGn (°)</b>	<b>68,85</b>	4,02	1,27	0,842	.002*
<b>SnP-Sna/N-S (%)</b>	<b>75,25</b>	4,76	1,51	0,718	.019*	<b>-0,50</b>	3,45	1,10	.658																																																																																																																																																					
	<b>75,75</b>	4,39	1,39							<b>Pg-Go (mm)</b>	<b>65,76</b>	4,86	1,54	0,773	.009*	<b>-3,75</b>	3,11	0,98	.004*	<b>69,51</b>	3,35	1,06	<b>Pg-Go/N-S (%)</b>	<b>97,49</b>	5,53	1,75	0,936	.000*	<b>-0,10</b>	1,95	0,62	.880	<b>97,59</b>	5,30	1,68	<b>Go-Cd (mm)</b>	<b>54,24</b>	4,96	1,57	0,827	.003*	<b>-3,42</b>	2,79	0,88	.004*	<b>57,66</b>	4,00	1,27	<b>Go-Cd/Pg-Go (%)</b>	<b>82,84</b>	9,53	3,01	0,791	.006*	<b>-0,25</b>	5,88	1,86	.895	<b>83,09</b>	6,74	2,13	<b>NSAr (°)</b>	<b>123,50</b>	7,36	2,33	0,909	.000*	<b>-0,50</b>	3,08	0,97	.620	<b>124,00</b>	6,92	2,19	<b>SArGo' (°)</b>	<b>145,03</b>	7,91	2,50	0,918	.000*	<b>0,90</b>	3,15	0,99	.389	<b>144,13</b>	7,53	2,38	<b>ArGo'Me (°)</b>	<b>122,11</b>	7,49	2,37	0,940	.000*	<b>0,60</b>	2,56	0,81	.478	<b>121,51</b>	6,96	2,20	<b>Björk-ov poligon (°)</b>	<b>390,70</b>	3,67	1,16	0,802	.005*	<b>1,10</b>	2,20	0,69	.148	<b>389,60</b>	3,09	0,98	<b>NGo'Ar (°)</b>	<b>50,00</b>	5,04	1,59	0,965	.000*	<b>0,00</b>	1,39	0,44	1.000	<b>50,00</b>	4,40	1,39	<b>NGo'Me (°)</b>	<b>71,90</b>	4,34	1,37	0,943	.000*	<b>0,40</b>	1,47	0,46	.411	<b>71,50</b>	3,83	1,21	<b>NSGn (°)</b>	<b>68,85</b>	4,02	1,27	0,842	.002*	<b>0,30</b>	2,18	0,69	.673	<b>68,55</b>	3,55	1,12						
<b>Pg-Go (mm)</b>	<b>65,76</b>	4,86	1,54	0,773	.009*	<b>-3,75</b>	3,11	0,98	.004*																																																																																																																																																					
	<b>69,51</b>	3,35	1,06							<b>Pg-Go/N-S (%)</b>	<b>97,49</b>	5,53	1,75	0,936	.000*	<b>-0,10</b>	1,95	0,62	.880	<b>97,59</b>	5,30	1,68	<b>Go-Cd (mm)</b>	<b>54,24</b>	4,96	1,57	0,827	.003*	<b>-3,42</b>	2,79	0,88	.004*	<b>57,66</b>	4,00	1,27	<b>Go-Cd/Pg-Go (%)</b>	<b>82,84</b>	9,53	3,01	0,791	.006*	<b>-0,25</b>	5,88	1,86	.895	<b>83,09</b>	6,74	2,13	<b>NSAr (°)</b>	<b>123,50</b>	7,36	2,33	0,909	.000*	<b>-0,50</b>	3,08	0,97	.620	<b>124,00</b>	6,92	2,19	<b>SArGo' (°)</b>	<b>145,03</b>	7,91	2,50	0,918	.000*	<b>0,90</b>	3,15	0,99	.389	<b>144,13</b>	7,53	2,38	<b>ArGo'Me (°)</b>	<b>122,11</b>	7,49	2,37	0,940	.000*	<b>0,60</b>	2,56	0,81	.478	<b>121,51</b>	6,96	2,20	<b>Björk-ov poligon (°)</b>	<b>390,70</b>	3,67	1,16	0,802	.005*	<b>1,10</b>	2,20	0,69	.148	<b>389,60</b>	3,09	0,98	<b>NGo'Ar (°)</b>	<b>50,00</b>	5,04	1,59	0,965	.000*	<b>0,00</b>	1,39	0,44	1.000	<b>50,00</b>	4,40	1,39	<b>NGo'Me (°)</b>	<b>71,90</b>	4,34	1,37	0,943	.000*	<b>0,40</b>	1,47	0,46	.411	<b>71,50</b>	3,83	1,21	<b>NSGn (°)</b>	<b>68,85</b>	4,02	1,27	0,842	.002*	<b>0,30</b>	2,18	0,69	.673	<b>68,55</b>	3,55	1,12																			
<b>Pg-Go/N-S (%)</b>	<b>97,49</b>	5,53	1,75	0,936	.000*	<b>-0,10</b>	1,95	0,62	.880																																																																																																																																																					
	<b>97,59</b>	5,30	1,68							<b>Go-Cd (mm)</b>	<b>54,24</b>	4,96	1,57	0,827	.003*	<b>-3,42</b>	2,79	0,88	.004*	<b>57,66</b>	4,00	1,27	<b>Go-Cd/Pg-Go (%)</b>	<b>82,84</b>	9,53	3,01	0,791	.006*	<b>-0,25</b>	5,88	1,86	.895	<b>83,09</b>	6,74	2,13	<b>NSAr (°)</b>	<b>123,50</b>	7,36	2,33	0,909	.000*	<b>-0,50</b>	3,08	0,97	.620	<b>124,00</b>	6,92	2,19	<b>SArGo' (°)</b>	<b>145,03</b>	7,91	2,50	0,918	.000*	<b>0,90</b>	3,15	0,99	.389	<b>144,13</b>	7,53	2,38	<b>ArGo'Me (°)</b>	<b>122,11</b>	7,49	2,37	0,940	.000*	<b>0,60</b>	2,56	0,81	.478	<b>121,51</b>	6,96	2,20	<b>Björk-ov poligon (°)</b>	<b>390,70</b>	3,67	1,16	0,802	.005*	<b>1,10</b>	2,20	0,69	.148	<b>389,60</b>	3,09	0,98	<b>NGo'Ar (°)</b>	<b>50,00</b>	5,04	1,59	0,965	.000*	<b>0,00</b>	1,39	0,44	1.000	<b>50,00</b>	4,40	1,39	<b>NGo'Me (°)</b>	<b>71,90</b>	4,34	1,37	0,943	.000*	<b>0,40</b>	1,47	0,46	.411	<b>71,50</b>	3,83	1,21	<b>NSGn (°)</b>	<b>68,85</b>	4,02	1,27	0,842	.002*	<b>0,30</b>	2,18	0,69	.673	<b>68,55</b>	3,55	1,12																																
<b>Go-Cd (mm)</b>	<b>54,24</b>	4,96	1,57	0,827	.003*	<b>-3,42</b>	2,79	0,88	.004*																																																																																																																																																					
	<b>57,66</b>	4,00	1,27							<b>Go-Cd/Pg-Go (%)</b>	<b>82,84</b>	9,53	3,01	0,791	.006*	<b>-0,25</b>	5,88	1,86	.895	<b>83,09</b>	6,74	2,13	<b>NSAr (°)</b>	<b>123,50</b>	7,36	2,33	0,909	.000*	<b>-0,50</b>	3,08	0,97	.620	<b>124,00</b>	6,92	2,19	<b>SArGo' (°)</b>	<b>145,03</b>	7,91	2,50	0,918	.000*	<b>0,90</b>	3,15	0,99	.389	<b>144,13</b>	7,53	2,38	<b>ArGo'Me (°)</b>	<b>122,11</b>	7,49	2,37	0,940	.000*	<b>0,60</b>	2,56	0,81	.478	<b>121,51</b>	6,96	2,20	<b>Björk-ov poligon (°)</b>	<b>390,70</b>	3,67	1,16	0,802	.005*	<b>1,10</b>	2,20	0,69	.148	<b>389,60</b>	3,09	0,98	<b>NGo'Ar (°)</b>	<b>50,00</b>	5,04	1,59	0,965	.000*	<b>0,00</b>	1,39	0,44	1.000	<b>50,00</b>	4,40	1,39	<b>NGo'Me (°)</b>	<b>71,90</b>	4,34	1,37	0,943	.000*	<b>0,40</b>	1,47	0,46	.411	<b>71,50</b>	3,83	1,21	<b>NSGn (°)</b>	<b>68,85</b>	4,02	1,27	0,842	.002*	<b>0,30</b>	2,18	0,69	.673	<b>68,55</b>	3,55	1,12																																													
<b>Go-Cd/Pg-Go (%)</b>	<b>82,84</b>	9,53	3,01	0,791	.006*	<b>-0,25</b>	5,88	1,86	.895																																																																																																																																																					
	<b>83,09</b>	6,74	2,13							<b>NSAr (°)</b>	<b>123,50</b>	7,36	2,33	0,909	.000*	<b>-0,50</b>	3,08	0,97	.620	<b>124,00</b>	6,92	2,19	<b>SArGo' (°)</b>	<b>145,03</b>	7,91	2,50	0,918	.000*	<b>0,90</b>	3,15	0,99	.389	<b>144,13</b>	7,53	2,38	<b>ArGo'Me (°)</b>	<b>122,11</b>	7,49	2,37	0,940	.000*	<b>0,60</b>	2,56	0,81	.478	<b>121,51</b>	6,96	2,20	<b>Björk-ov poligon (°)</b>	<b>390,70</b>	3,67	1,16	0,802	.005*	<b>1,10</b>	2,20	0,69	.148	<b>389,60</b>	3,09	0,98	<b>NGo'Ar (°)</b>	<b>50,00</b>	5,04	1,59	0,965	.000*	<b>0,00</b>	1,39	0,44	1.000	<b>50,00</b>	4,40	1,39	<b>NGo'Me (°)</b>	<b>71,90</b>	4,34	1,37	0,943	.000*	<b>0,40</b>	1,47	0,46	.411	<b>71,50</b>	3,83	1,21	<b>NSGn (°)</b>	<b>68,85</b>	4,02	1,27	0,842	.002*	<b>0,30</b>	2,18	0,69	.673	<b>68,55</b>	3,55	1,12																																																										
<b>NSAr (°)</b>	<b>123,50</b>	7,36	2,33	0,909	.000*	<b>-0,50</b>	3,08	0,97	.620																																																																																																																																																					
	<b>124,00</b>	6,92	2,19							<b>SArGo' (°)</b>	<b>145,03</b>	7,91	2,50	0,918	.000*	<b>0,90</b>	3,15	0,99	.389	<b>144,13</b>	7,53	2,38	<b>ArGo'Me (°)</b>	<b>122,11</b>	7,49	2,37	0,940	.000*	<b>0,60</b>	2,56	0,81	.478	<b>121,51</b>	6,96	2,20	<b>Björk-ov poligon (°)</b>	<b>390,70</b>	3,67	1,16	0,802	.005*	<b>1,10</b>	2,20	0,69	.148	<b>389,60</b>	3,09	0,98	<b>NGo'Ar (°)</b>	<b>50,00</b>	5,04	1,59	0,965	.000*	<b>0,00</b>	1,39	0,44	1.000	<b>50,00</b>	4,40	1,39	<b>NGo'Me (°)</b>	<b>71,90</b>	4,34	1,37	0,943	.000*	<b>0,40</b>	1,47	0,46	.411	<b>71,50</b>	3,83	1,21	<b>NSGn (°)</b>	<b>68,85</b>	4,02	1,27	0,842	.002*	<b>0,30</b>	2,18	0,69	.673	<b>68,55</b>	3,55	1,12																																																																							
<b>SArGo' (°)</b>	<b>145,03</b>	7,91	2,50	0,918	.000*	<b>0,90</b>	3,15	0,99	.389																																																																																																																																																					
	<b>144,13</b>	7,53	2,38							<b>ArGo'Me (°)</b>	<b>122,11</b>	7,49	2,37	0,940	.000*	<b>0,60</b>	2,56	0,81	.478	<b>121,51</b>	6,96	2,20	<b>Björk-ov poligon (°)</b>	<b>390,70</b>	3,67	1,16	0,802	.005*	<b>1,10</b>	2,20	0,69	.148	<b>389,60</b>	3,09	0,98	<b>NGo'Ar (°)</b>	<b>50,00</b>	5,04	1,59	0,965	.000*	<b>0,00</b>	1,39	0,44	1.000	<b>50,00</b>	4,40	1,39	<b>NGo'Me (°)</b>	<b>71,90</b>	4,34	1,37	0,943	.000*	<b>0,40</b>	1,47	0,46	.411	<b>71,50</b>	3,83	1,21	<b>NSGn (°)</b>	<b>68,85</b>	4,02	1,27	0,842	.002*	<b>0,30</b>	2,18	0,69	.673	<b>68,55</b>	3,55	1,12																																																																																				
<b>ArGo'Me (°)</b>	<b>122,11</b>	7,49	2,37	0,940	.000*	<b>0,60</b>	2,56	0,81	.478																																																																																																																																																					
	<b>121,51</b>	6,96	2,20							<b>Björk-ov poligon (°)</b>	<b>390,70</b>	3,67	1,16	0,802	.005*	<b>1,10</b>	2,20	0,69	.148	<b>389,60</b>	3,09	0,98	<b>NGo'Ar (°)</b>	<b>50,00</b>	5,04	1,59	0,965	.000*	<b>0,00</b>	1,39	0,44	1.000	<b>50,00</b>	4,40	1,39	<b>NGo'Me (°)</b>	<b>71,90</b>	4,34	1,37	0,943	.000*	<b>0,40</b>	1,47	0,46	.411	<b>71,50</b>	3,83	1,21	<b>NSGn (°)</b>	<b>68,85</b>	4,02	1,27	0,842	.002*	<b>0,30</b>	2,18	0,69	.673	<b>68,55</b>	3,55	1,12																																																																																																	
<b>Björk-ov poligon (°)</b>	<b>390,70</b>	3,67	1,16	0,802	.005*	<b>1,10</b>	2,20	0,69	.148																																																																																																																																																					
	<b>389,60</b>	3,09	0,98							<b>NGo'Ar (°)</b>	<b>50,00</b>	5,04	1,59	0,965	.000*	<b>0,00</b>	1,39	0,44	1.000	<b>50,00</b>	4,40	1,39	<b>NGo'Me (°)</b>	<b>71,90</b>	4,34	1,37	0,943	.000*	<b>0,40</b>	1,47	0,46	.411	<b>71,50</b>	3,83	1,21	<b>NSGn (°)</b>	<b>68,85</b>	4,02	1,27	0,842	.002*	<b>0,30</b>	2,18	0,69	.673	<b>68,55</b>	3,55	1,12																																																																																																														
<b>NGo'Ar (°)</b>	<b>50,00</b>	5,04	1,59	0,965	.000*	<b>0,00</b>	1,39	0,44	1.000																																																																																																																																																					
	<b>50,00</b>	4,40	1,39							<b>NGo'Me (°)</b>	<b>71,90</b>	4,34	1,37	0,943	.000*	<b>0,40</b>	1,47	0,46	.411	<b>71,50</b>	3,83	1,21	<b>NSGn (°)</b>	<b>68,85</b>	4,02	1,27	0,842	.002*	<b>0,30</b>	2,18	0,69	.673	<b>68,55</b>	3,55	1,12																																																																																																																											
<b>NGo'Me (°)</b>	<b>71,90</b>	4,34	1,37	0,943	.000*	<b>0,40</b>	1,47	0,46	.411																																																																																																																																																					
	<b>71,50</b>	3,83	1,21							<b>NSGn (°)</b>	<b>68,85</b>	4,02	1,27	0,842	.002*	<b>0,30</b>	2,18	0,69	.673	<b>68,55</b>	3,55	1,12																																																																																																																																								
<b>NSGn (°)</b>	<b>68,85</b>	4,02	1,27	0,842	.002*	<b>0,30</b>	2,18	0,69	.673																																																																																																																																																					
	<b>68,55</b>	3,55	1,12																																																																																																																																																											

Tabela 5.3 – Nastavak.

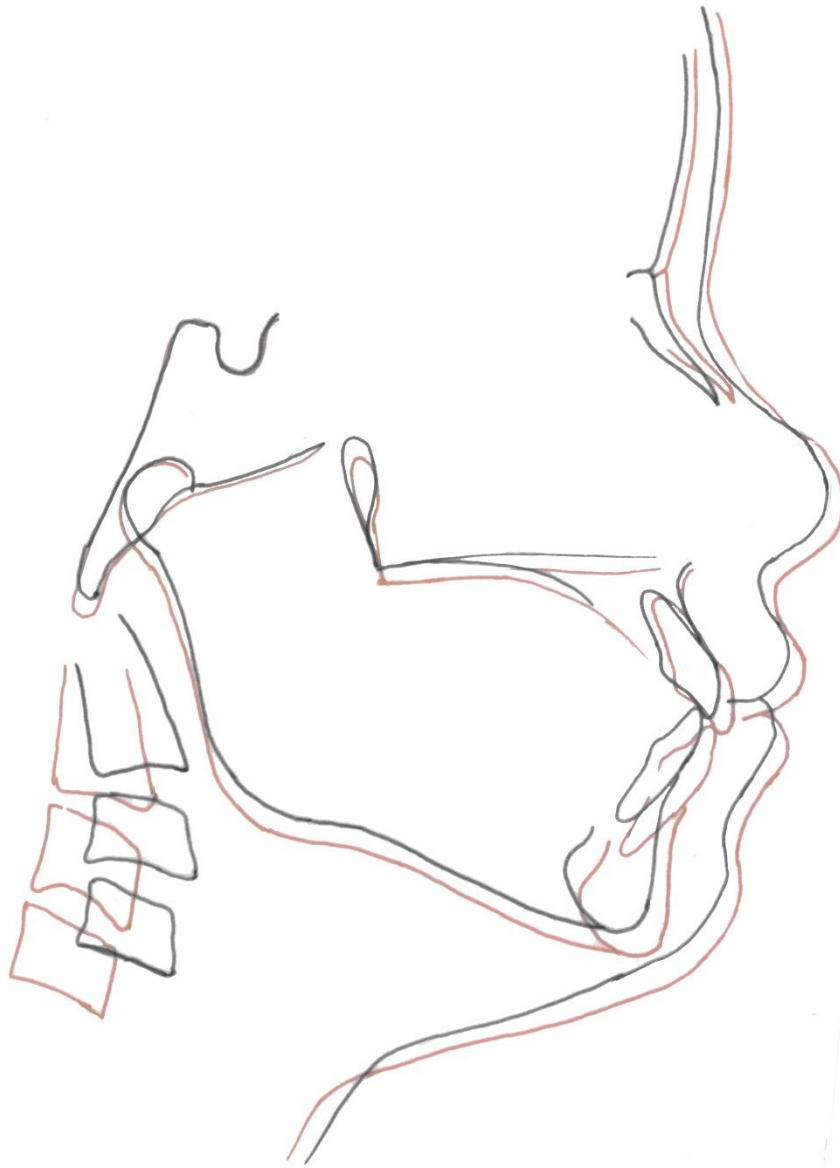
Devojčice sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta (n = 10)									
	Statistika zavisnih uzoraka			Korelacija zavisnih uzoraka		T-test za zavisne uzorke Uparene razlike			
	Srednja vrednost	SD	SE	r	p	Srednja vrednost	SD	SE	p vrednost za dvosmerno testiranje
S-Go' (mm)	<b>76,21</b>	6,31	1,99	0,936	.000*	<b>-5,13</b>	2,22	0,70	.000*
	<b>81,35</b>	5,92	1,87						
N-Me (mm)	<b>110,10</b>	8,39	2,65	0,917	.000*	<b>-7,21</b>	3,41	1,08	.000*
	<b>117,31</b>	7,89	2,50						
S-Go'/N-Me (%)	<b>69,22</b>	2,51	0,79	0,804	.005*	<b>-0,11</b>	1,52	0,48	.828
	<b>69,33</b>	1,71	0,54						

SD - standardna devijacija; SE - standardna greška aritmetičkih sredina; r – vrednost koeficijenta korelacije zavisnih uzoraka; p – verovatnoća nulte hipoteze; ; NSBa - ugao kranijalne baze; N-S - dužina prednje kranijalne baze; S-Ba - dužina zadnje kranijalne baze; S-Ba/N-S - odnos dužina zadnje i prednje kranijalne baze; SNA - anteroposteriorni položaj gornje vilice prema kranijalnoj bazi; SNB - anteroposteriorni položaj donje vilice prema kranijalnoj bazi; ANB - skeletni sagitalni odnos gornje i donje vilice; NS/SpP - nagib osnovne ravni gornje vilice prema ravni prednje kranijalne baze; NS/MP - nagib donje vilice prema ravni prednje kranijalne baze; SpP/MP - međuvilični ugao u vertikalnom pravcu; Snp-Sna - dužina tela gornje vilice; Snp-Sna/N-S - odnos dužina tela gornje vilice i prednje kranijalne baze; Pg-Go - dužina tela donje vilice; Pg-Go/N-S - odnos dužina tela donje vilice i prednje kranijalne baze; Go-Cd - dužina vilične grane; Go-Cd/Pg-Go - odnos dužina vilične grane i tela donje vilice; NSAr - ugao sedla kranijalne baze; SArGo - artikularni ugao; ArGoMe - gonijalni ugao; Zbir uglova Björk-ovog poligona - zbir uglova sedla kranijalne baze, artikularnog i gonijalnog ugla; NGoAr - gornji gonijalni ugao; NGoMe - donji gonijalni ugao; NSGn - ugao Y ose; S-Go - zadnja visina lica; N-Me - prednja visina lica; S-Go'/N-Me - odnos zadnje i prednje visine lica; \*- statistički značajno.

Superponiranjem profilnih snimaka glave devojčica iz ispitivane grupe prikazane su sve promene koje se dešavaju na nivou kraniofacijalnog kompleksa tokom rasta (slika 5.3 (a), (b), (c) i (d)). Svaka slika predstavlja promene na nivou kraniofacijalnog kompleksa koje nastaju između dva perioda skeletne zrelosti. Superponirani snimci predstavljaju ilustrativni primer promena koje su se dogodile tokom rasta, dok su rezultati dobijeni u ovom istraživanju i njihova statistička obrada izneti u prethodnom tekstu.



**Slika 5.3 (a)** Superponirani profilni snimci glave prvog i drugog stadijuma skeletne zrelosti devojčice sa Turner sindromom koja je primala hormon rasta. Crna linija predstavlja morfologiju kraniofacijalnog kompleksa iz perioda prvog stadijuma skeletne zrelosti (pre intenzivnog rasta), a crvena period drugog stadijuma skeletne zrelosti (pre intenzivnog rasta).

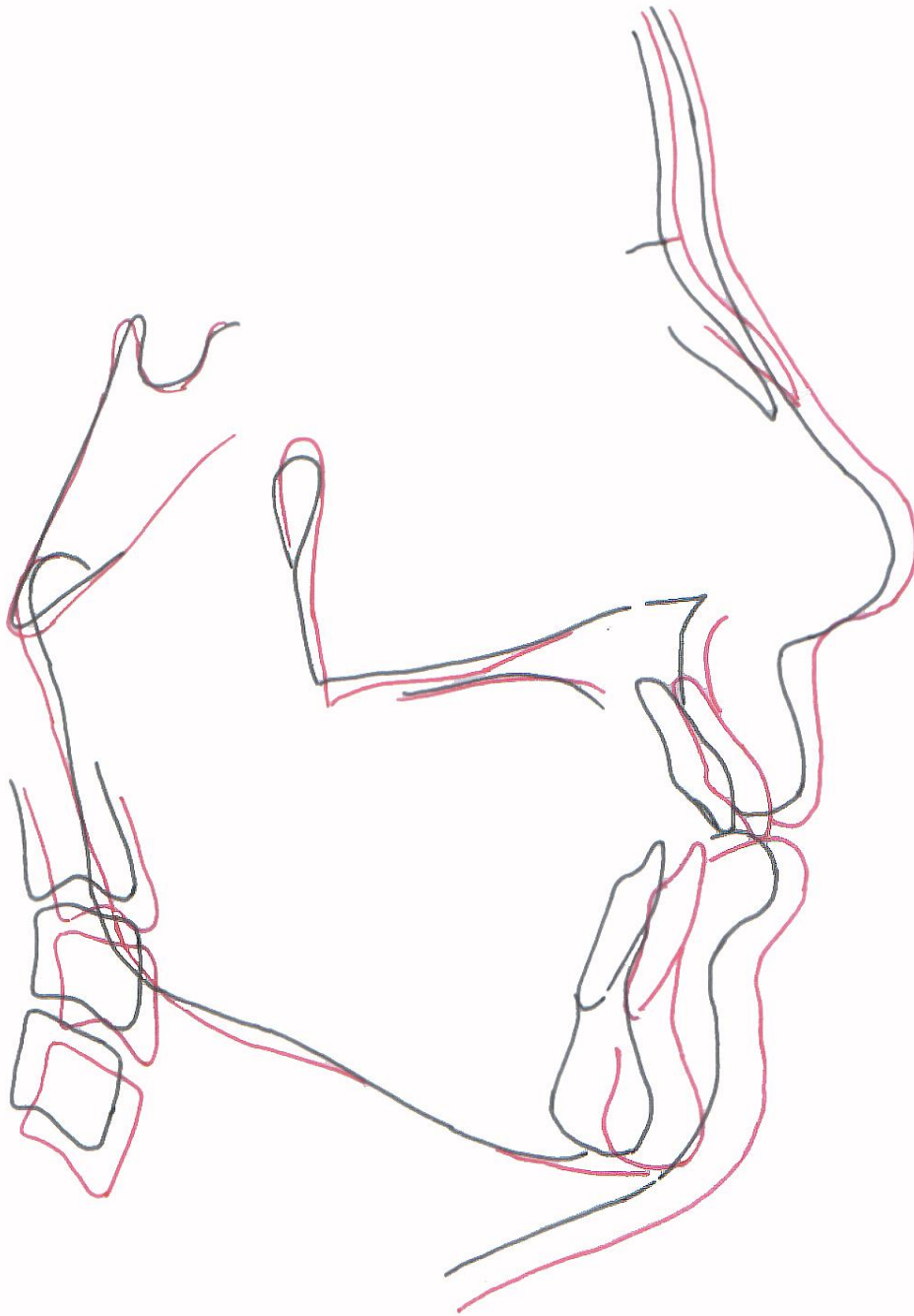


**Slika 5.3 (b)** Superponirani profilni snimci glave drugog i trećeg stadijuma skeletne zrelosti devojčice sa Turner sindromom koja je primala hormon rasta. Crna linija predstavlja morfologiju kraniofacijalnog kompleksa iz perioda drugog stadijuma skeletne zrelosti (pre intenzivnog rasta), a crvena period trećeg stadijuma skeletne zrelosti (intenzivnog rasta).



**Slika 5.3 (c)** Superponirani profilni snimci glave trećeg i četvrtog stadijuma skeletne zrelosti devojčice sa Turner sindromom koja je primala hormon rasta. Crna linija predstavlja morfologiju kraniofacijalnog kompleksa iz perioda trećeg stadijuma skeletne zrelosti (intenzivnog rasta), a crvena period stadijuma skeletne zrelosti (intenzivnog rasta).





**Slika 5.3 (d)** Superponirani profilni snimci glave četvrtog i petog stadijuma skeletne zrelosti devojčice sa Turner sindromom koja je primala hormon rasta. Crna linija predstavlja morfologiju kraniofacijalnog kompleksa iz perioda četvrtog stadijuma skeletne zrelosti (intenzivnog rasta), a crvena period petog stadijuma skeletne zrelosti (intenzivnog rasta).

## **6. Diskusija**

## 6. Diskusija

Ova doktorska disertacija je prva studija koja ispituje dinamiku rasta kraniofacijalnog kompleksa kod osoba sa Turner sindromom u Srbiji. Studijom preseka i longitudinalnom studijom ispitani su morfologija i dinamika rasta kraniofacijalnog kompleksa osoba sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta. Razlike u dinamici rasta u odnosu na zdravu populaciju ispitane su u prospektivnom delu studije. Tumačenjem dobijenih rezultata moguće je bilo ustanoviti koje promene ili karakteristike su uzrokovane nedostatkom genetičkog materijala, sledstveno tome nedostatkom pojedinih ili grupe gena, a kakav je uticaj hormona rasta na rast i razvoj kraniofacijalnog kompleksa. Dobijeni rezultati trebalo bi da doprinesu postojećim saznanjima o morfologiji i dinamici rasta kraniofacijalnog kompleksa osoba sa Turner sindromom.

Prvobitna ideja doktorske disertacije je bila da se na osnovu tri grupe ispitanica ispita morfologija i dinamika rasta:

- 1) devojčice sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta,
- 2) devojčice sa Turner sindromom koje nisu primale hormon rasta,
- 3) grupa zdravih devojčica, koje po biološkoj zrelosti odgovaraju devojčicama iz prve dve grupe.

U Srbiji većina devojčica, kojima je to potrebno, prima hormon rasta, pa nije bilo izvodljivo prikupiti dovoljnu grupu ispitanica uzrasta između 5 i 20 godina starosti koje nisu primale hormon rasta. Takvim pacijentkinjama je najverovatnije kasno dijagnostikovano sindrom i ne leče se u instituciji koja je mogla da ih uputi na Kliniku za ortopediju vilica Stomatološkog fakulteta.

Uzimajući u obzir sve ove činjenice odlučeno je da se u ovoj disertaciji ispituje grupa devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta i da se dobijeni podaci porede sa podacima zdravih devojčica, dok su podaci o onima koje ne primaju hormon rasta pronađeni u literaturi. Kriterijumi za odabir radova bili su da: ispitanice nisu završile rast, nisu primale hormon rasta, što veći broj parametara podudaran sa parametrima korišćenim u ovom istraživanju i profilni snimci glave koji su kalibrisani pre merenja ili su navedena uveličanja. Od 12 radova u kojima se

opisuje morfolofija kraniofacijalnog kompleksa osoba sa Turner sindromom, na osnovu zadatih kriterijuma izdvojena su 4 rada.

Kariotip nije bio kriterijum na osnovu koga su devojčice uključivane u ispitivanu grupu. Dosadašnja istraživanja nisu ustanovila značajnu razliku morfologije kraniofacijalnog kompleksa između osoba sa Turner sindromom sa monozomijom X hromozoma i osoba sa drugim aberacijama X hromozoma (Dumancic J i sar.; 2010; Midtbo M i sar.; 1996; Jensen BL; 1985). Pretpostavlja se da, zbog nemogućnosti preživljavanja intrauterinog perioda razvoja, monozomija X hromozoma zapravo i ne postoji, već da je uvek u pitanju neki oblik mozaicizma (Gravholt CH; 2004). Tek sofisticiranim metodama, kao što su kombinovanje citogenetskih i molekularnih tehnika može se precizno utvrditi kariotip pacijenata (Djordjevic VA i sar.; 2010), dok se standardnim određivanjem kariotipa mogu prevideti kompleksne izmene (Kuznetzova T i sar.; 1995). Na osnovu svih ovih saznanja odlučeno je da se devojčice sa Turner sindromom uključuju u studiju bez obzira na kariotip.

U ovoj disertaciji korišćeno je ručno premeravanje profilnih snimaka glave. Studije koje su poredile preciznost, reproduktivnost i ponovljivost ručnog i merenja parametara uz pomoć različitih kompjuterskih programa, nisu pokazale značajnu razliku između ova dva metoda (Polat-Ozsoy O i sar.; 2009). Prilikom superponiranja korišćen je standardni metod preklapanja profilnih snimaka glave na osnovu tačke Sela (S) i ravni prednje kranijalne baze (S-N) (Enlow DH i Hans MG; 1996).

Obradom podataka skeletne zrelosti i hronološke starosti ispitanica ustanovljeno je da u podgrupi „pre intenzivnog rasta“ ne postoji razlika ni u skeletnoj ni u hronološkoj starosti kod devojčica sa Turner sindromom u poređenju sa zdravim devojčicama. U podgrupi „intenzivnog rasta“ devojčice sa Turner sindromom su bile značajno starije od zdravih, dok se nisu razlikovale po skeletnoj zrelosti. Podaci ove disertacije su potvrdili činjenicu da je prisutno zaostajanje skeletnog sazrevanja za hronološkim kod osoba sa Turner sindromom i da postaje sve izraženije posle desete godine života (Even L i sar.; 1998; Lyon AJ i sar.; 1985; Brook CG i sar.; 1974).

Neophodno je bilo pravilno izabrati biološki indikator na osnovu koga će devojčice biti razvrstane u podgrupe. Hronološka zrelost nije korišćena zbog neslaganja sa skeletnim sazrevanjem (Even L i sar.; 1998). Postoji nekoliko indikatora koji ukazuju na biološku zrelost (Proffit WR; 2007; Bishara SE; 2001):

- porast telesne visine (Hagg U; 1981) - koji u ovom slučaju nije mogao biti korišćen, jer osobe sa Turner sindromom imaju značajno usporen rast i izostaje pubertetski skok rasta (Davenport ML i sar.; 2002; Saenger P i sar.; 2001; Lyon AJ i sar.; 1985; Brook CG i sar.; 1974; Ferguson-Smith MA; 1965);

- osifikacija kostiju šake i ručja (Hagg U i Taranger J; 1980b) - metoda koja je dugo predstavljala standard za određivanje skeletne zrelosti (Proffit WR; 2007), nije korišćena jer bi za njeno određivanje bilo potrebno dodatno izlagati devojčice X-zracima;

- dentalna zrelost (Demirjian A i sar.; 1973) - kod osoba sa Turner sindromom prednjači u odnosu na hronološku (Hass AD i sar.; 2001; Simmons KE; 1999; Midtbo M i Halse A; 1992) što umanjuje njenu preciznost kao biološkog indikatora;

- pojava menarhe (Hagg U i Taranger J; 1980a) - nije mogla biti korišćena, jer u najvećem broju slučajeva izostaje kod osoba sa Turner sindromom (Persani L i sar.; 2009; Saenger P i sar.; 2001);

- određivanje na osnovu skeletne zrelosti vratnih pršljenova - modifikovan metod po Ticijanu Baćetiju (*Tiziano Baccetti*) (Baccetti T i sar.; 2005). Metod kojim se izbegava dodatno izlaganje devojčica X-zracima, jer se koristi profilni snimak glave koji se rutinski koristi za ortodontsku dijagnozu i prilikom planiranja terapije. Za analizu su potrebni vratni pršljenovi C2-C4 koji se mogu videti na profilnom snimku glave i kad pacijent nosi zaštitni olovni okovratnik. Stadijumi zrelosti su definisani tako da je za određivanje dovoljan jedan snimak, a ne praćenje promena na sukcesivnim snimcima (Baccetti T i sar.; 2005). Nivo pouzdanosti ove metode uporediv je sa metodom određivanja skeletne zrelosti na osnovu osifikacije kostiju šake i ručja (Mahajan S; 2011; Zhao XG i sar.; 2011).

Kako bi se devojčice iz ispitivane i kontrolne grupe klasifikovale u podgrupe koje su uporedive po biološkoj starosti korišćen je modifikovan metod određivanja skeletne zrelosti vratnih pršljenova po Ticijanu Baćetiju (*Tiziano Baccetti*). Odabirom ovog kriterijuma omogućeno je da podgrupe budu homogene. Obzirom na činjenicu da je u ovom radu ispitivan rast i dinamika rasta bilo je od značaja da se mogućnost dobijanja nepreciznih podataka zbog nehomogenosti uzorka svede na najmanju moguću meru.

Dobijeni rezultati pokazuju da se morfologija kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta ne razlikuje od zdravih do trenutka početka intenzivnog rasta. U periodu intenzivnog rasta postaju uočljive razlike izazvane nedostatkom X hromozoma i pripadajućih gena, odnosno razlike koje nastaju pod dejstvom hormona rasta. U ranijim istraživanjima ustanovljeno je da se i telesna visina, skeletna zrelost i rast slično ponašaju. Osobe sa Turner sindromom se rađaju sitnije, ali u granicama prosečnih vrednosti. Tek od desete godine, kako navode neka istraživanja, odnosno od perioda kada bi trebalo da nastupi pubertetski skok rasta, dolazi do značajnih odstupanja (Lyon AJ i sar.; 1985; Brook CG i sar.; 1974). Preciznije rečeno, osobe sa Turner sindromom imaju usporen rast od samog rođenja, ali promene postaju jasno vidljive od perioda kada se očekuje intenzivniji rast (Davenport ML i sar.; 2002), što je u ovom istraživanju potvrđeno i kada je u pitanju kraniofacijalni kompleks. Ovakav rast pripisuje se nedostatku X hromozoma uopšte (Zinn AR i Ross JL; 1998), zatim nedostatku pojedinačnih gena (SHOX) (Blaschke RJ i Rappold G; 2006; Munns CJ i sar.; 2004) ili poremećajima na nivou hrskavice i okoštavanja.

## 6.1 Kranijalna baza

Oblik i veličina kranijalne baze ispitivanih devojčica sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta nisu se razlikovali od kontrolne grupe zdravih devojčica.

Ovakvi rezultati su u suprotnosti sa rezultatima dobijenim prilikom ispitivanja fetusa sa Turner sindromom gde je utvrđeno da je još u prenatalnom periodu razvoja povećan ugao kranijalne baze i da su smanjene dimenzije kranijalne baze (Andersen E i sar.; 2000). Međutim, i sami autori te studije navode mogućnost da su ispitivani fetusi pokazali veće fenotipske anomalije nego deca rođena sa Turner sindromom. Poznata je činjenica da kod čak 99% embriona ili fetusa sa Turner sindromom dolazi do spontanog pobačaja (Hook EB i Warburton D; 1983), a do punog termina uspevaju da se razvijaju samo oni kod kojih nije u velikoj meri narušen rast i razvoj.

U ranijim istraživanjima je ustanovljeno da osobe sa Turner sindromom imaju povećan ugao kranijalne baze (Dumancic J i sar.; 2010; Perkiomaki MR i sar.; 2005; Gron M i sar.; 1999; Midtbo M i sar.; 1996; Babic M i sar.; 1993; Rongen-

Westerlaken C i sar.; 1992; Peltomaki T i sar.; 1989; Jensen BL; 1985) kao i smanjenu dužinu zadnje kranijalne baze (Dumancic J i sar.; 2010; Perkiomaki MR i sar.; 2005; Gron M i sar.; 1999; Midtbo M i sar.; 1996; Babic M i sar.; 1993). Prilikom tumačenja ovih rezultata treba imati u vidu da se ta istraživanja ne odnose na određeni period rasta ili su sprovedena kod odraslih osoba sa Turner sindromom (Babic M i sar.; 1993; Jensen BL; 1985). Takođe u nekim istraživanjima kontrolnu grupu su činile osobe sa okluzalnim odnosom prve klase po Angle-u (Dumancic J i sar.; 2010), a u nekim i rođaci ispitanica (Perkiomaki MR i sar.; 2005; Gron M i sar.; 1999; Peltomaki T i sar.; 1989). Ustanovljeno je da postoji korelacija između roditelja i devojčica sa Turner sindromom za određene strukture kraniofacijalnog kompleksa (Perkiomaki MR i sar.; 2005), što je u određenoj meri moglo uticati na tumačenje dobijenih rezultata. U ovoj disertaciji kontrolna grupa je izdvojena iz populacije slučajnim uzorkom, što je omogućilo da se utvrdi da li se i u kojim meri kraniofacijalni kompleks osoba sa Turner sindromom razlikuje od proseka za datu populaciju.

Poređenjem rezultata ove disertacije sa rezultatima studija koje su ispitivale morfologiju kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje nisu primale hormon rasta, ustanovljeno je da je vrednost bazalnog ugla dobijena u ovom istraživanju manja, a dužina prednje i zadnje kranijalne baze veća.

Rast određenih delova kranijalne baze vremenski je kontrolisan. Promene na nivou kranijalne baze dešavaju se prvenstveno kao posledica enhondralnog okoštavanja na hrskavičavim spojevima. Prenatalno je omogućen brz rast kranijalne baze, kako bi se ispratio brz rast mozga (Bishara SE; 2001). Rast medijalnog dela završava se po rođenju, jer međuklinasti i međusitasti hrskavičavi spoj prestaje da raste u vreme rođenja (Enlow DH i Hans MG; 1996), a međupotiljačni spoj se zatvara pre pete godine života. Do šeste ili sedme godine moguć je rast na hrskavičavom spoju klinaste i sitaste kosti, a dalje uvećanje prednje kranijalne baze može se pripisati pneumatizaciji čeonog sinusa i zadebljanju prednjeg dela čeone kosti (Bishara SE; 2001). Prednja kranijalna baza postaje relativno stabilna rano u toku života i zbog toga se koristi kao referentna ravan prilikom procene rasta ili terapijskog efekta. Između dvanaeste i petnaeste godine života završava se rast između klinaste i potiljačne kosti. Spoj klinaste i potiljačne kosti koji je lokalizovan u zadnjoj kranijalnoj bazi predstavlja osnovno mesto rasta kranijalne baze (Enlow DH i Hans

MG; 1996). Sve promene koje nastanu u uglu ili dužini kranijalne baze su rezultat površinske apozicije i resorpcije (Bishara SE; 2001).

U rastu kraniofacijalnog skeleta prisutna su tri procesa (Enlow DH i Hans MG; 1996):

- 1) hondrogeneza – stvaranje hrskavice;
- 2) enhondralno stvaranje kosti – proces tokom koga se hrskavičava osnovica pretvara u kost;
- 3) intramembranozno okoštavanje – kost se stvara iz nedefinisanog mezenhimnog tkiva.

Za hormon rasta ustanovljeno je da dovodi do najvećeg povećanja na mestima gde postoji enhondralno stvaranje kosti (hrskavičavi spoj klinaste i potiljačne kosti i kondil donje vilice) i u regionima koji se adaptiraju u odnosu na hrskavičavi rast (van Erum R i sar.; 1998). Veća dužina zadnje kranijalne baze kod Turner sindroma, dokazana u ovoj studiji, je u skladu sa kliničkim i eksperimentalnim nalazima pozitivnog efekta hormona rasta na enhondralne osifikacione centre kranijalne baze (van Erum R i sar.; 1998; Cantu G i sar.; 1997; Petrovic A i Stutzmann J; 1980). Pozitivan terapijski efekat hormona rasta na rast zadnje kranijalne baze može objasniti nalaz normalno razvijene zadnje kranijalne baze kod ispitanica u ovom istraživanju. Objašnjenje za razvijenost prednje kranijalne baze moglo bi se pronaći u uzrastu u kom su ispitanice počele da primaju hormon rasta. Najmlađa devojčica je imala četiri i po godine u trenutku početka terapije, dok je u proseku terapija počinjala pre sedme godine života. Na osnovu nekih istraživanja starost osoba koje primaju hormon rasta utiče na rast komponenti kraniofacijalnog kompleksa; što su deca koja primaju hormon rasta bila mlađa, efekat stimulacije rasta bio je izraženiji (van Erum R i sar.; 1998). Kod starijih devojčica dolazi do zadebljanja svoda lobanje zahvaljujući apoziciji kosti (Segal DG i sar.; 2004). Obzirom da ugao kranijalne baze zavisi od međusobnog odnosa dužina i razvijenosti prednje i zadnje kranijalne baze, normalizacija ugla bi se mogla pripisati dobroj razvijenosti kranijalnih baza.

Analizom dinamike rasta kranijalne baze uočeno je da devojčice sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta ne odstupaju od zdravih ni po pravcu ni po intenzitetu. Iako je dužina prednje kranijalne baze bila veća kod ispitivane grupe u periodu intenzivnog rasta, treba imati u vidu činjenicu da je procentualni odnos dužina



zadnje i prednje kranijalne baze bio isti u obe grupe. Ovakav nalaz govori da je kranijalna baza ravnomerno razvijena.

Tokom perioda od godinu dana kod devojčica koje rastu nisu uočene značajne promene u obliku kranijalne baze. Prednja kranijalna baza porasla je više od zadnje, bez promene međusobnog odnosa. Jedina razlika uočena između studije preseka i longitudinalne studije je u promeni odnosa dužina zadnje i prednje kranijalne baze, iako su obe promene bez statističkog značaja. Objašnjenje se može pronaći u velikom varijabilitetu porasta dužine zadnje kranijalne baze u longitudinalnoj studiji, a samim tim i odnosa dužina. Iako nije ustanovljen značajan porast zadnje kranijalne baze u longitudinalnom delu studije, u studiji preseka je ustanovljeno da rast ne zaostaje u odnosu na zdrave devojčice. Postoji bojazan da terapija hormonom rasta uzrokuje neproporcionalan rast, naročito kod osoba koje u mlađem dobu počnu sa terapijom, primaju je duži vremenski period u dozama koje su veće od onih koje primaju deca sa nedostatkom hormona rasta (Segal DG i sar.; 2004). U ovoj disertaciji nije ustanovljen neproporcionalan rast kranijalne baze.

U studiji koja je proučavala uticaj hormona rasta na rast kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom ustanovljeno je da se tokom rasta ugao kranijalne baze, iako veći, ne razlikuje značajno, da su dužine prednje i zadnje kranijalne baze veće s tim što je samo dužina zadnje kranijalne baze značajno veća u odnosu na zdrave devojčice (Hass AD i sar.; 2001). Kada je reč o obliku kranijalne baze ovakvi nalazi su u skladu sa rezultatima dobijenim u ovoj disertaciji. Obe studije su ustanovile je da su kranijalne baze duže kod devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta, razlika u statističkoj značajnosti može se pripisati specifičnosti konkretnog uzorka. Bez obzira na statističku značajnost, važan nalaz je da dužina kranijalnih baza nije kraća od dužine zdravih devojčica.

Normalno razvijena kranijalna baza i uobičajena dinamika rasta pacijentkinja sa Turner sindromom koja je nađena u ovoj disertaciji može se pripisati tretmanu hormonom rasta, za koji je ustanovljeno da utiče na sveukupno povećanje rasta kraniofacijalnog kompleksa naročito na mestima enhondralnog okoštavanja sa boljim efektom ukoliko se prima u mlađem uzrastu (Kjellberg H i Wikland KA; 2007). Ovakvi nalazi ukazuju na mogućnost da terapija hormonom rasta, koja u slučaju osoba sa Turner sindromom omogućava relativnu normalizaciju telesne visine (Sas TCJ i sar.; 1999), omogućava i normalizaciju rasta i razvoja kranijalne baze.

## 6.2 Skelet lica u sagitalnom pravcu

Analizom morfologije skeleta lica u sagitalnom pravcu dokazano je da je bimaksilarni retrognatizam jasno izražen kod devojčica sa Turner sindromom, dok je međuvilični ugao neizmenjen u odnosu na kontrolnu grupu. Analizom dinamike rasta ustanovljeno je da kod devojčica kod kojih nije nastupio period intenzivnog rasta, iako je položaj vilica distalniji, nije značajno različit od kontrolne grupe. Trebalo bi naglasiti činjenicu da su već u ovom razvojnom periodu i gornja i donja vilica u distalnijem položaju u odnosu na prosečne vrednosti za belu rasu. Na godišnjem nivou promena položaja vilica nije značajna, međutim tokom rasta u obe grupe dolazi do distalnog pomeranja vilica s tim da je ono izraženije kod devojčica sa Turner sindromom. U periodu intenzivnog rasta uočava se značajna razlika u položaju vilica.

Rezultati ovog istraživanja nisu se značajno razlikovali od rezultata dobijenih kod osoba sa Turner sindromom koje nisu primale hormon rasta, što ukazuje na mogućnost da nedostatak X hromozoma utiče na sagitalni položaj vilica. Ovaj nalaz je u skladu sa nalazima ranijih istraživanja koja su utvrdila postojanje retrognatizma gornje vilice u prenatalnom periodu (Andersen E i sar.; 2000). Bimaksilarni retrognatizam utvrđen je kako kod mladih pacijentkinja (Dumancic J i sar.; 2010; Perkiomaki MR i sar.; 2005; Gron M i sar.; 1999; Midtbo M i sar.; 1996; Rongen-Westerlaken C i sar.; 1992) tako i kod odraslih osoba sa Turner sindromom (Babic M i sar.; 1997; Babic M i sar.; 1993; Peltomaki T i sar.; 1989; Jensen BL; 1985).

Istraživanjem morfologije kraniofacijalnog kompleksa žena sa prekobrojnim X hromozomom (47,XXX) ustanovljen je normognatizam gornje i prognatizam donje vilice (Krusinskie V i sar.; 2005). Bimaksilarni prognatizam je odlika muškaraca sa Klinefelter sindromom (47,XXY), koji takođe poseduju prekobrojni X hromozom (Brown T i sar.; 1993; Babic M i sar.; 1991) kao i muškaraca sa prekobrojnim Y hromozomom kod sindroma 47,XYY (Gron M i sar.; 1997). Nasuprot njima, muškarci sa sindromom suprotnog pola čiji je kariotip 46,XX - prekobrojni X hromozom, ali nedostaje Y hromozom, nemaju bimaksilarni prognatizam (Scepan I i sar.; 2008). Na osnovu svega iznetog se može zaključiti da aneuploidije X hromozoma imaju uticaj na položaj vilica u sagitalnoj ravni, s tim da prekobrojni X hromozom dovodi do prognatizma, a nedostatak X hromozoma do retrognatizma

vilica. Sličan uticaj, izražen u manjoj meri, ima i prekobrojni Y hromozom (Alvesalo L; 2009; Gorlin RJ i sar.; 1965).

Bimaksilarni retrognatizam objašnjava se na različite načine. Prisutno je mišljenje da zaravnjena kranijalna baza ima izražen uticaj na retrognatizam gornje i donje vilice (Midtbo M i sar.; 1996; Peltomaki T i sar.; 1989; Jensen BL; 1985). Rezultati ove studije ukazuju na činjenicu da je bimaksilarni retrognatizam prisutan kod osoba sa Turner sindromom iako se ugao kranijalne baze nije razlikovao od zdravih osoba. Analizom povezanosti sagitalnog položaja gornje i donje vilice u odnosu na prednju kranijalnu bazu i ugla kranijalne baze ipak je ustanovljena značajna negativna korelacija, koja ukazuje na povezanost zaravnjene kranijalne baze sa retrognatizmom vilica. U jednom od ranijih istraživanja nije ustanovljena značajna korelacija ugla kranijalne baze i sagitalnog položaja gornje i donje vilice (Dumancic J i sar.; 2010). Ovako oprečni nalazi nisu retki u literaturi. Dok neki autori tvrde da dužina i ugao kranijalne baze diktiraju skeletni odnos gornje i donje vilice (Klocke A i sar.; 2002), drugi ne nalaze povezanost između morfologije kranijalne baze i malokluzija (Dhopatkar A i sar.; 2002; Wilhelm BM i sar.; 2001).

Druga pretpostavka je da nedovoljna razvijenost vilica utiče na njihov položaj u sagitalnoj ravni (Babic M i sar.; 1993; Rongen-Westerlaken C i sar.; 1992). Normalno razvijeno telo gornje vilice kod Turner sindroma i činjenica da nije ustanovljena značajna korelacija između dužine tela gornje vilice i njenog položaja u sagitalnoj ravni, upućuje na zaključak da to nije jedini razlog. Nasuprot tome, u kontrolnoj grupi bila je prisutna pozitivna korelacija dužine tela gornje vilice i položaja u sagitalnoj ravni. Za retrognatizam donje vilice se pretpostavlja da je rezultat smanjenog rasta, a da delom nastaje kao adaptacija na zadnju rotaciju gornje vilice (Dumancic J i sar.; 2010). Dužina tela donje vilice i njen položaj u sagitalnoj ravni nisu značajno povezani. Rezultati nekih istraživanja ukazuju na činjenicu da ni dovoljna razvijenost donje vilice ne bi omogućila pravilan sagitalni položaj (Hass AD i sar.; 2001). Ustanovljena značajna negativna korelacija između nagiba gornje vilice i položaja donje vilice u sagitalnom pravcu potvrđuje pretpostavku da zadnja rotacija gornje vilice utiče na distalniji položaj donje.

Rezultati ove disertacije govore u prilog činjenici da terapija hormonom rasta nije uticala na položaj vilica u sagitalnoj ravni. Iako je bio prisutan pozitivan efekat na rast kranijalne i viličnih baza, to se nije odrazilo na položaj vilica u sagitalnom

pravcu. Ovakav nalaz je u skladu sa nalazima ranijih istraživanja gde je pod dejstvom hormona rasta uočen rast kondila, ali ne i promena sagitalnog položaja donje vilice (Forsberg CM i sar.; 2002).

Uzimajući u obzir sve ove činjenice može se zaključiti da tokom ontogenetskog razvoja usled nedostatka X hromozoma dolazi do veće izraženosti bimaksilarnog retrognatizma kod osoba sa Turner sindromom, da oblik kranijalne baze utiče, ali nema presudan uticaj na sagitalni položaj vilica i da hormon rasta iako pozitivno utiče na razvijenost viličnih baza nema uticaja na položaj gornje i donje vilice u sagitalnom pravcu.

### 6.3 Skelet lica u vertikalnom pravcu

Nagib gornje i donje vilice prema prednjoj kranijalnoj bazi kod devojčica sa Turner sindromom odgovarao je prosečnom nagibu vilica zdravih devojčica. Analizom promene položaja vilica u vertikalnoj ravni tokom rasta zaključuje se da gornja vilica nema isti pravac rasta kod ispitivane i kontrolne grupe. Kod devojčica sa Turner sindromom gornja vilica rasla je naniže, a kod zdravih bez rotacije. Donja vilica je kod obe grupe rasla u istom smeru, naniže. Uprkos razlikama u smeru rasta, između ispitivane i kontrolne grupe ne postoji razlika u nagibu vilica tokom rasta, ni u jednom od ispitivanih perioda.

Ovi nalazi nisu u skladu sa nekim od ranijih istraživanja osoba sa Turner sindromom, u kojima je utvrđeno da su obe vilice značajno zarotirane unazad kako kod pacijentkinja različitog uzrasta (Perkiomaki MR i sar.; 2005; Midtbo M i sar.; 1996), tako i kod odraslih u odnosu na kontrolnu grupu zdravih osoba (Babic M i sar.; 1997). Nasuprot tome postoje istraživanja u kojima nagib vilica iako je bio povećan, nije se značajno razlikovao između zdravih i osoba sa Turner sindromom (Dumancic J i sar.; 2010; Gron M i sar.; 1999). Nagib obe vilice je bio manji kod devojčica sa Turner sindromom koje su primale hormon rasta, u odnosu na one koje ga nisu primale, iako statistička značajnost nije ustanovljena kod svih uključenih studija.

Gornja vilica raste zahvaljujući uvećanju kostiju i premeštanju u prostoru pod uticajem sopstvenog i rasta susednih kostiju. Tokom procesa rasta dolazi do premeštanja gornje vilice unapred i nadole zahvaljujući, između ostalog, apoziciji

kosti na spojevima sa kranijalnom bazom (Enlow DH i Hans MG; 1996). Slično gornjoj vilici i donja vilica se tokom rasta premešta nadole i unapred.

U ranijim istraživanjima je ustanovljeno da je prisustvo zadnje rotacije povezano sa izmenjenim oblikom kranijalne baze (Jensen BL; 1985). Ugao kranijalne baze koji ne odstupa od ugla zdravih i njegova pozitivna korelacija sa nagibom gornje i donje vilice govori u prilog činjenici da nepromenjen ugao kranijalne baze doprinosi pravilnijem nagibu vilica.

Nalazi dobijeni u ovoj disertaciji mogu se objasniti činjenicom da su morfologija i rast kranijalne baze kontrolisani multifaktorijalno, pa je pored uticaja više gena prisutan uticaj i faktora sredine. Činjenica da su ispitanice koje su primale hormon rasta imale slabije izražen nagib gornje i donje vilice prema kranijalnoj bazi u odnosu na one koje nisu primale hormon rasta upućuje na mogućnost uticaja hormona rasta na položaj vilica u vertikalnoj ravni. Na osnovu nalaza ranijih studija o uticaju hormona rasta na rast kraniofacijalnog kompleksa, ustanovljeno je da pod uticajem povećanog rasta vilične grane dolazi do preusmeravanja rasta donje vilice unapred (Kjellberg H i Wikland KA; 2007; Hass AD i sar.; 2001; Rongen-Westerlaken C i sar.; 1993). Ustanovljena negativna korelacija između dužine vilične grane i nagiba donje vilice objašnjava smanjen nagib donje vilice većom dužinom vilične grane.

Rezultati dobijeni u dosadašnjim istraživanjima ne daju konačan odgovor na pitanje o nagibu vilica u odnosu na kranijalnu bazu. Kao i sve osobine koje su pod poligenom kontrolom, tako i morfološke osobine kraniofacijalnog kompleksa, mogu se ispoljiti u velikom broju fenotipskih varijeteta, što otežava zaključivanje. Izbor kontrolne grupe može, u određenoj meri, uticati na dobijene rezultate.

U ovoj disertaciji je uočeno da se položaj vilica i dinamika rasta vilica u vertikalnom pravcu osoba sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta ne razlikuju značajno od prosečne zdrave populacije. Tendencija rasta gornje i donje vilice unazad i nadole u određenoj meri je ublažena neizmenjenim oblikom kranijalne baze i uticajem hormona rasta na povećan rast vilične grane koji dovodi do preusmeravanja rasta donje vilice.

#### 6.4 Razvijenost viličnih baza i odnos viličnih baza prema prednjoj kranijalnoj bazi

Upoređivanjem razvijenosti gornje vilične baze uočeno je da je ona razvijenija kod devojčica sa Turner sindromom kada se upoređuju apsolutne dužine, a odnosi prema prednjoj kranijalnoj bazi nisu se značajno razlikovali. Analizom dinamike rasta ustanovljeno je da pre perioda intenzivnog rasta nema razlike u dužini gornje vilice i da je odnos gornje vilice prema prednjoj kranijalnoj bazi manji. Međutim devojčice sa Turner sindromom tokom perioda intenzivnog rasta pokazuju brži rast gornje vilice, što uzrokuje i njenu veću dužinu. Dužina tela gornje vilice značajno poraste tokom perioda od godinu dana, dok se njen odnos prema prednjoj kranijalnoj bazi ne menja značajno. Ovaj ubrzan rast gornje vilice omogućio je da devojčice sa Turner sindromom od perioda intenzivnog rasta imaju veću dužinu gornje vilice, a ne razlikuju se po razvijenosti gornje vilice u odnosu na prednju kranijalnu bazu.

Podaci iz literature ne daju konačan odgovor u vezi se veličinom gornje vilice kod osoba sa Turner sindromom. Ranija istraživanja su ustanovila nedovoljno razvijenu gornju vilicu (Andersen E i sar.; 2000; Gron M i sar.; 1999; Midtbo M i sar.; 1996; Jensen BL; 1985) ili nedovoljan rast gornje vilice (Dumancic J i sar.; 2010), dok je u nekim od istraživanja gornja vilica bila prosečne veličine (Perkiomaki MR i sar.; 2005; Midtbo M i sar.; 1996; Peltomaki T i sar.; 1989). Poređenjem rezultata ove disertacije sa ranijim istraživanjima ustanovljeno je da osobe sa Turner sindromom koje nisu primale hormon rasta imaju kraću bazu gornje vilice.

Postnatalni rast gornje vilice odvija se isključivo intramembranoznim okoštavanjem: apozicijom kosti na spojevima gornje vilice sa kostima svoda i baze lobanje kao i površinskom remodelacijom (Enlow DH i Hans MG; 1996). Rast na koštanim spojevima kao i rast baze lobanje omogućavaju pomeranje gornje vilice unapred i nadole. Između 10. i 20. godine života očekuje se 35% postnatalnog rasta gornje vilice (Bishara SE; 2001).

Prvobitne studije uticaja hormona rasta ustanovile su njegov uticaj na enhondralno okoštavanje, ali i da dovodi do ubrzanja rasta dužine tela gornje vilice u većoj meri od rasta donje vilice (Kjellberg H i Wikland KA; 2007; Funatsu M i sar.; 2006). Istraživanje uticaja hormona rasta na kraniofacijalni rast osoba sa Turner sindromom ustanovilo je da je dužina tela gornje vilice veća od kontrolne grupe (Hass

AD i sar.; 2001). Ovako ubrzan rast gornje vilice objašnjava se sličnim stimulativnim efektom hormona rasta na enhondralno i na intramembranozno stvaranje kosti (Kjellberg H i Wikland KA; 2007).

Nedovoljnu razvijenost tela donje vilice bilo je moguće statistički otkriti tek prilikom posmatranja procentualnog odnosa dužina tela donje vilice prema prednjoj kranijalnoj bazi. Kod mlađih ispitanica ne postoji razlika u veličini donje vilice, ali se uočava tokom perioda intenzivnog rasta, jer se intenzitet rasta donje vilice razlikuje između ispitivane i kontrolne grupe. Telo donje vilice je značajno poraslo kod devojčica sa Turner sindromom, ukoliko se posmatraju samo apsolutne veličine, međutim kada se uporedi dužina donje vilice sa prednjom kranijalnom bazom uočava se da nije došlo do značajnog rasta. Sličan nalaz dobijen je i prilikom posmatranja rasta u periodu od godinu dana, tokom koga je došlo do značajnog porasta dužine tela donje vilice, bez značajne promene odnosa prema kranijalnoj bazi. Nasuprot tome, kod zdravih devojčica dužina donje vilice se tokom rasta značajno povećala u odnosu na prednju kranijalnu bazu.

Ranija istraživanja su ustanovila da je telo donje vilice nedovoljno razvijeno kod Turner sindroma (Perkiomaki MR i sar.; 2005; Gron M i sar.; 1999; Midtbo M i sar.; 1996; Peltomaki T i sar.; 1989; Jensen BL; 1985). Dužina tela donje vilice dobijena u ovom istraživanju se ne razlikuje od dužine kod osoba sa Turner sindromom koje nisu primale hormon rasta. Ovaj nalaz bi trebalo posmatrati sa rezervom, jer je rezultate ove disertacije bilo moguće uporediti sa rezultatima samo jedne studije, zbog velike raznolikosti referenrnih tačaka za premeravanje dužina vilica korišćenih u ostalim studijama.

Ovakvi rezultati govore u prilog činjenici da je kod osoba sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta prisutan rast tela donje vilice tokom perioda intenzivnog rasta, ali je manje izražen od rasta donje vilice zdravih osoba.

Nasuprot telu donje vilice, vilična grana devojčica sa Turner sindromom je dovoljno razvijena, čak i prerazvijena u odnosu na telo donje vilice. Kao i kod ostalih ispitivanih parametara razlike nisu bile uočljive do perioda intenzivnog rasta. U ispitivanoj grupi tokom rasta došlo je do povećanja tela donje vilice i vilične grane, s tim da se vilična grana više povećala od tela donje vilice, dok je u kontrolnoj grupi rast tela i vilične grane bio srazmeran. Proučavanjem jednogodišnjeg prirasta

ustanovljen je značajan rast tela i vilične grane, bez promene njihovog odnosa. Treba naglasiti da je odnos vilične grane i tela na početku posmatranog perioda bio takav da je govorio u prilog prerazvijenosti vilične grane.

Dužina vilične grane se u ranijim istraživanjima nije razlikovala (Dumancic J i sar.; 2010; Perkiomaki MR i sar.; 2005; Gron M i sar.; 1999; Midtbo M i sar.; 1996), dok je u nekim istraživanjima ustanovljena kraća vilična grana kod osoba sa Turner sindromom u odnosu na kontrolnu grupu zdravih osoba (Babic M i sar.; 1993).

Na osnovu poređenja sa rezultatima jednog rada sprovedenog na devojkama sa Turner sindromom koje nisu primale hormon rasta uočeno je da je dužina vilične grane veća, kako po apsolutnoj dužini, tako i po procentualnom odnosu prema telu donje vilice (Gron M i sar.; 1999).

Za razliku od kranijalne baze koja raste enhondralnim okoštavanjem na hrskavičavim spojevima kostiju i gornje vilice koja raste isključivo intramembranoznim okoštavanjem, donja vilica raste intramembranoznim okoštavanjem i apozicijom kosti na sekundarnoj hrskavici kondila donje vilice. Glavna uloga vilične grane je da obezbedi pravilan položaj tela donje vilice i zubnog niza uprkos stalnom rastu gornje vilice (Enlow DH i Hans MG; 1996). Nasuprot periostalnom rastu donje vilice, enhondralni rast na kondilu je više podložan uticaju hormona rasta. Hormon rasta utiče na rast vilične grane (Kjellberg H i Wikland KA; 2007; Forsberg CM i sar.; 2002; Hass AD i sar.; 2001) i na taj način modifikuje vertikalni rast donje vilice, što je ustanovljeno u različitim istraživanjima (Kjellberg H i Wikland KA; 2007; Rongen-Westerlaken C i sar.; 1993) i potvrđeno u ovom.

Hrskavica koja se nalazi na kondilu vilične grane je fibrozna hrskavica i znatno se razlikuje od primarne hrskavice. Rast se dešava putem apozicije a stimulacija za njen rast može biti i mehanički impuls (Bishara SE; 2001). Za razliku od epifizealnih hrskavica, kod kondilarne hrskavice perzistira vrlo tanak sloj inaktivnih ćelija. Hipersekrecija hormona rasta može dovesti do reaktivacije ovog centra rasta. Ovakva reaktivacija je zapažena kod osoba obolelih od akromegalije (Chanson P i sar.; 2009). Značajan rast donje vilice mogao bi dovesti do pojave simptoma akromegalije (Carvalho LR i sar.; 2003). Kod pacijentkinja sa Turner sindromom telo donje vilice je izrazito nerazvijeno, što umanjuje takvu mogućnost, dok bi porast vilične grane trebalo pomno pratiti i sprovesti detaljna longitudinalna



istraživanja kako bi se ustanovilo da li bi hormon rasta mogao imati i negativnih efekata.

Rezultati ove disertacije su potvrdili da hormon rasta može imati uticaj na ubrzanje rasta vilica kod devojčica sa Turner sindromom. Gornja vilica zahvaljujući tome može dostići normalnu veličinu, dok donja vilica i dalje ostaje nedovoljno razvijena. Međutim, dostizanje normalne veličine gornje vilice i ubrzanje rasta tela donje vilice ne utiču na poboljšanje njihovog sagitalnog položaja. Izražen rast vilične grane omogućava pravilniji položaj donje vilice u vertikalnom pravcu.

### 6.5 Tip rasta lica i vilica

Prilikom ispitivanja tipa rasta lica metodom po Björk-u ustanovljeno je da ni u jednom od ispitivanih perioda ne postoji razlika u prosečnim vrednostima ni pojedinačnih uglova ni zbira uglova Björk-ovog poligona. Takav nalaz govori u prilog zaključku da se devojčice sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta ne razlikuju od zdravih vršnjakinja po tipu rasta.

Ovakav nalaz nije u skladu sa dosadašnjim istraživanjima u kojima je uglavnom bio prisutan rast lica zadnjom rotacijom (Perkiomaki MR i sar.; 2005; Babic M i sar.; 1997; Babic M i sar.; 1993), na šta je uticala terapija hormonom rasta. Naime, ustanovljeno je da je najjači efekat hormona rasta na delove koji enhondralno okoštavaju (Forsberg CM i sar.; 2002; van Erum R i sar.; 1998). Zahvaljujući tome kod ispitanih devojčica došlo je do povećanog rasta zadnje kranijalne baze i do smanjenja ugla kranijalne baze u odnosu na one koje nisu primale hormon rasta. I rast vilične grane je u velikoj meri doprineo ovakvom nalazu.

Daljim tumačenjem rezultata ustanovljeno je da je donja vilica pokazala značajan rast unazad i nadole, kako na osnovu vrednosti ugla Y ose, tako i po vertikalnom i sagitalnom položaju prema prednjoj kranijalnoj bazi. Iako se donja vilica tokom rasta zarotirala u pravcu pomeranja kazaljke na satu, to se nije odrazilo na tip rasta. Takav rezultat moguć je zahvaljujući značajnom rastu lica. U obe grupe je tokom perioda rasta došlo do značajnog rasta lica u vertikalnom pravcu.

Rast prednje visine lica započinje još u periodu pre maksimalnog skoka rasta, dok zadnja visina lica najviše raste tokom pubertetskog skoka rasta (Arat M i sar.; 2001). Prednja visina lica je u obe grupe imala sličan priraštaj, iako je kod devojčica sa Turner sindromom apsolutna visina bila veća. Zadnja visina lica je više porasla kod Turner sindroma. Tom naglom porastu najviše je doprineo rast vilične grane. Terapija hormonom rasta ima izrazit uticaj na povećanje zadnje visine lica, na koju se odražavaju i rast hrskavičavog spoja krilaste i potiljačne kosti i rast na kondilu donje vilice (Forsberg CM i sar.; 2002; van Erum R i sar.; 1998). Rast vilične grane je toliki da je rast donje vilice zadnjom rotacijom donekle kompenzovan.

Odnos zadnje i prednje visine lica kod zdravih devojčica govori u prilog blagoj prednjoj rotaciji, dok je kod Turner sindroma prisutna prednja rotacija. Još su prva istraživanja uticaja hormona rasta na kraniofacijalni kompleks osoba sa Turner sindromom nagovestila da bi uticaj na rast vilične grane mogao biti takav da se preusmeri rast donje vilice (Hass AD i sar.; 2001; Rongen-Westerlaken C i sar.; 1993). Sveukupno posmatrano i rast vilične grane i oblik i veličina kranijalne baze doprineli su ovakvom tipu rasta.

## **7. Zaključci**

## 7. Zaključci

Na osnovu rezultata doktorske disertacije, zaključeno je sledeće:

I Morfologija kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta ima sledeće karakteristike:

1. Ne postoji razlika u obliku i veličini kranijalne baze u odnosu na zdrave devojčice.
2. Izražen je bimaksilarni retrognatizam, ali ne postoji razlika u veličini međuviličnog ugla u sagitalnom pravcu u odnosu na zdrave devojčice.
3. Nagib vilica prema kranijalnoj bazi i međuvilični ugao odgovaraju vrednostima zdravih devojčica.
4. Telo gornje vilice je normalno razvijeno, telo donje vilice je nedovoljno razvijeno, dok je vilična grana prerazvijena u odnosu na grupu zdravih devojčica.
5. Tip rasta lica je blagom prednjom rotacijom kao i kod grupe zdravih devojčica, dok su visine lica veće u odnosu na zdrave.

II Rast kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta se ne razlikuje od rasta zdravih devojčica do perioda intenzivnog rasta. Tokom perioda intenzivnog rasta dinamika i intenzitet rasta kraniofacijalnog kompleksa devojčica sa Turner sindromom koje primaju hormon rasta ima sledeće karakteristike:

1. Oblik kranijalne baze se tokom rasta ne menja, a rast kranijalnih baza je srazmeran. Na normalizaciju rasta i razvoja kranijalne baze ima uticaja i hormon rasta.
2. Pravac rasta vilica u sagitalnom pravcu je takav da dovodi do bimaksilarnog retrognatizma sa neizmenjenim međuviličnim uglom. Iako

hormon rasta u određenoj meri modifikuje pravac rasta vilica nedovoljan je za normalizaciju položaja vilica u sagitalnom pravcu, dok je jasno izražen uticaj nedostatka X hromozoma.

3. Rast vilica u vertikalnom pravcu ne odstupa od rasta zdravih devojčica. Pravilnom rastu vilica u vertikalnom pravcu doprinose neizmenjen oblik kranijalne baze i uticaj hormona rasta.

4. Gornja vilica i vilična grana rastu više, dok je rast tela donje vilice, iako prisutan, nedovoljno izražen. Na rast vilica utiče terapija hormonom rasta. Rast viličnih baza ne utiče na poboljšanje njihovog sagitalnog položaja, dok izražen rast vilične grane omogućava pravilniji položaj donje vilice u vertikalnom pravcu.

5. Rast lica je prednjom rotacijom, s tim da je izraženiji rast prednje i zadnje visine lica u odnosu na zdrave devojčice. Uticaj hormona rasta i neizmenjen oblik kranijalne baze doprinose rastu lica prednjom rotacijom i intenzivnijem rastu visina lica.

# 8. Literatura

## 8. Literatura

Alvesalo L (2009). Human sex chromosomes in oral and craniofacial growth. *Archives Of Oral Biology* 54(Suppl):18-S24.

Andersen E, Sonnesen L, Kjaer MS, Fischer Hansen B, Kjaer I (2000). The prenatal cranial base complex and hand in Turner syndrome. *European Journal Of Orthodontics* 22(2):185-194.

Arat M, Koklu A, Ozdiler E, Rubenduz M, Erdogan B (2001). Craniofacial growth and skeletal maturation: a mixed longitudinal study. *European Journal Of Orthodontics* 23(4):355-361.

Babic M, Micic M, Jaksic N, Micic S (1991). An extra X chromosome effect on craniofacial morphogenesis in men. *European Journal Of Orthodontics* 13(4):329-332.

Babic M, Scepan I, Micic M (1993). Comparative cephalometric analysis in patients with X-chromosome aneuploidy. *Archives Of Oral Biology* 38(2):179-183.

Babic M, Glisic B, Scepan I (1997). Mandibular growth pattern in Turner's syndrome. *European Journal Of Orthodontics* 19(2):161-164.

Baccetti T, Franchi L, McNamara JA (2005). The Cervical Vertebral Maturation (CVM) Method for the Assessment of Optimal Treatment Timing in Dentofacial Orthopedics. *Seminars in orthodontics* 11(3):119-129.

Batch J (2002). Turner syndrome in childhood and adolescence. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 16(3):465-482.

Bergman A, Kjellberg H, Dahlgren J (2003). Craniofacial morphology and dental age in children with Silver-Russell syndrome. *Orthodontics and Craniofacial Research* 6(1):54-62.

Bishara SE (2001). *Textbook of Orthodontics*. Philadelphia, W.B. Saunders Company.

Blaschke RJ, Rappold GA (2000). SHOX: growth, Leri-Weill and Turner syndromes. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 11(6):227-230.

Blaschke RJ, Rappold G (2006). The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. *Current Opinion in Genetics and Development* 16(3):233-239.

Bondy CA (2006). Genomic imprinting in Turner syndrome. *International Congress Series* 1298(0):21-25.

Bondy CA (2007). Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92(1):10-25.

Brook CG, Murset G, Zachmann M, Prader A (1974). Growth in children with 45,XO Turner's syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 49(10):789-795.

Brown T, Alvesalo L, Townsend GC (1993). Craniofacial patterning in Klinefelter (47 XXY) adults. *European Journal Of Orthodontics* 15(3):185-194.

Cantu G, Buschang PH, Gonzalez JL (1997). Differential growth and maturation in idiopathic growth-hormone-deficient children. *European Journal Of Orthodontics* 19(2):131-139.

Carvalho AB, Guerra Júnior G, Baptista MT, de Faria AP, Marini SH, AT G (2010). Cardiovascular and renal anomalies in Turner syndrome. *Revista da Associação Médica Brasileira* 56(6):655-659.

Carvalho LR, Justamante de Faria ME, Farah Osorio MG, Estefan V, Lima Jorge AA, Arnhold IJP, Mendonca BB (2003). Acromegalic features in growth hormone (GH)-deficient patients after long-term GH therapy. *Clinical Endocrinology* 59(6):788-792.

Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J (2009). Acromegaly. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 23( ):555-574.

Chernausek SD, Attie KM (1999). Role of oestrogen therapy in the management of short stature in Turner syndrome. *Acta Paediatrica Supplement* 88(433):130-132.

Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, Robson SC, Binder G, Glass I, Strachan T, Lindsay S, Rappold GA (2000). The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Human Molecular Genetics* 9(5):695-702.

Damnjanovic T, Novakovic I, Milasin J, Bunjevacki V, Jekic B, Cvijeticanin S, Lukovic L (2007). X Chromosome Imprinting in Turner Syndrome. *Korean Journal of Genetics* 29(3):291-295.

Davenport ML, Punyasavatsut N, Stewart PW, Gunther DF, SÄvendahl L, Sybert VP (2002). Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome. *Hormone Research* 57(5-6):157-164.

Davenport ML (2010). Approach to the Patient with Turner Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95(4):1487-1495.

Demirjian A, Goldstein H, Tanner J (1973). A new system of dental age assessment. *Human Biology* 45(2):211-227.

Dhopatkar A, Bhatia S, Rock P (2002). An Investigation Into the Relationship Between the Cranial Base Angle and Malocclusion. *The Angle Orthodontist* 72(5):456-463.

Djordjevic VA, Jovanovic JV, Pavkovic-Lucic SB, Drakulic DD, Djurovic MM, Gotic MD (2010). Cytogenetic findings in Serbian patients with Turner's syndrome stigmata. *Genetics and Molecular Research* 9(4):2213-2221.



Dumancic J, Kaic Z, Varga ML, Lauc T, Dumic M, Milosevic SA, Brkic H (2010). Characteristics of the craniofacial complex in Turner syndrome. *Archives Of Oral Biology* 55(1):81-88.

Ellison JW, Wardak Z, Young MF, Gehron Robey P, Laig-Webster M, Chiong W (1997). PHOG, a Candidate Gene for Involvement in the Short Stature of Turner Syndrome. *Human Molecular Genetics* 6(8):1341-1347.

Enlow DH, Hans MG (1996). *Essentials of facial growth*. Philadelphia, W. B. Saunders Company.

Even L, Bronstein V, Hochberg Z (1998). Bone maturation in girls with Turner's syndrome. *European Journal of Endocrinology* 138(1):59-62.

Faggella A, Guadagni MG, Cocchi S, Tagariello T, Piana G (2006). Dental features in patients with Turner syndrome. *European Journal Of Paediatric Dentistry: Official Journal Of European Academy Of Paediatric Dentistry* 7(4):165-168.

Ferguson-Smith MA (1965). Karyotype-phenotype Correlations in Gonadal Dysgenesis and Their Bearing on the Pathogenesis of Malformations. *Journal of Medical Genetics* 2(2):142-155.

Filipsson R, Lindsten J, Almqvist S (1965). Time of Eruption of the Permanent Teeth, Cephalometric and Tooth Measurement and Sulphation Factor Activity in 45 Patients with Turner's Syndrome with Different Types of X Chromosome Aberrations. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)* 48(0):91-113.

Ford CE, Jones KW, Polani PE, De Almeida JC, Briggs JH (1959). A Sex-Chromosome Anomaly in a Case of Gonadal Dysgenesis (Turner's Syndrome). *The Lancet* 273(7075):711-713.

Forsberg CM, Krekmanova L, Dahllof G (2002). The effect of growth hormone therapy on mandibular and cranial base development in children treated with total body irradiation. *European Journal Of Orthodontics* 24(3):285-292.

Funatsu M, Sato K, Mitani H (2006). Effects of growth hormone on craniofacial growth. *The Angle Orthodontist* 76(6):970-977.

Gorlin RJ, Redman RS, Shapiro BL (1965). Effect of X-Chromosome Aneuploidy on Jaw Growth. *Journal of Dental Research* 44(Suppl):269-282.

Gravholt CH (2004). Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *European Journal of Endocrinology* 151(6):657-687.

Gron M, Pietila K, Alvesalo L (1997). The craniofacial complex in 47,XYY males. *Archives Of Oral Biology* 42(8):579-586.

Gron M, Pietila K, Alvesalo L (1999). The craniofacial complex in 45,X/46,XX females. *Archives Of Oral Biology* 44(12):1077-1084.

Hagg U, Taranger J (1980a). Menarche and voice change as indicators of the pubertal growth spurt. *Acta Odontologica Scandinavica* 38(3):179-186.

Hagg U, Taranger J (1980b). Skeletal stages of the hand and wrist as indicators of the pubertal growth spurt. *Acta Odontologica Scandinavica* 38(3):188-200.

Hagg U (1981). [The pubertal growth spurt and maturity indicators of dental, skeletal and pubertal development]. *Tandlakartidningen* 73(17):883-884.

Hall H, Hunt P, Hassold T (2006). Meiosis and sex chromosome aneuploidy: how meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors. *Current Opinion in Genetics and Development* 16(3):323-329.

Hartl D, Ruvolo M (2012). *Human Karyotypes and Chromosome Behavior. U: Genetics Analysis of Genes and Genomes*. Burlington, Jones and Bartlett Learning. 256-301.

Hass AD, Simmons KE, Davenport ML, Proffit WR (2001). The effect of growth hormone on craniofacial growth and dental maturation in Turner syndrome. *The Angle Orthodontist* 71(1):50-59.

Hook EB, Warburton D (1983). The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Human Genetics* 64(1):24-27.

Jacobs P, Baikie AG, Court Brown WM, Macgregor TN, Maclean N, Harnden DG (1959a). Evidence for the Existence of the Human "Super Female". *The Lancet* 274(7100):423-425.

Jacobs P, Court Brown WM, Baikie AG, Strong JA (1959b). The Somatic Chromosomes in Mongolism. *The Lancet* 273(7075):710.

Jacobs PA, Strong JA (1959). A Case of Human Intersexuality Having a Possible XXY Sex-Determining Mechanism. *Nature* 183(4657):302-303.

Jensen BL (1985). Craniofacial morphology in Turner syndrome. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology* 5(4):327-340.

Johnson JM, Moonis G, Green GE, Carmody R, Burbank HN (2011). Syndromes of the first and second branchial arches, part 1: embryology and characteristic defects. *American Journal of Neuroradiology* 32(1):14-19.

Jost A (1972). A new look at the mechanisms controlling sex differentiation in mammals. *Johns Hopkins Medical Journal* 130(1):38-53.

Kappelgaard AM, Laursen T (2011). The benefits of growth hormone therapy in patients with Turner syndrome, Noonan syndrome and children born small for gestational age. *Growth Hormone and IGF Research* 21(6):305-313.

Kim HK, Gottliebson W, Hor K, Backeljauw P, Gutmark-Little I, Salisbury SR, Racadio JM, Helton-Skally K, Fleck R (2011). Cardiovascular Anomalies in Turner Syndrome: Spectrum, Prevalence, and Cardiac MRI Findings in a Pediatric and Young Adult Population. *American Journal of Roentgenology* 196(2):454-460.

Kirk J (2012). Indications for growth hormone therapy in children. *Archives of Disease in Childhood* 97(1):63-68.

Kjellberg H, Beiring M, Albertsson Wikland K (2000). Craniofacial morphology, dental occlusion, tooth eruption, and dental maturity in boys of short stature with or without growth hormone deficiency. *European Journal of Oral Sciences* 108(5):359-367.

Kjellberg H, Wikland KA (2007). A longitudinal study of craniofacial growth in idiopathic short stature and growth hormone-deficient boys treated with growth hormone. *European Journal Of Orthodontics* 29(3):243-250.

Klocke A, Nanda RS, Kahl-Nieke Br (2002). Role of cranial base flexure in developing sagittal jaw discrepancies. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 122(4):386-391.

Krusinskie V, Alvesalo L, Sidlauskas A (2005). The craniofacial complex in 47, XXX females. *European Journal Of Orthodontics* 27(4):396-401.

Kusiak A, Sadlak-Nowicka J, Limon J, Kochańska B (2005). Root morphology of mandibular premolars in 40 patients with Turner syndrome. *International Endodontic Journal* 38(11):822-826.

Kuznetzova T, Baranov A, Schwed N, Ivaschenko T, Malet P, Giollant M, Savitsky GA, Baranov V (1995). Cytogenetic and molecular findings in patients with Turner's syndrome stigmata. *Journal of Medical Genetics* 32(12):962-967.

Lejeune J, Turpin R, Gautier M (1959). [Mongolism; a chromosomal disease (trisomy)]. *Bulletin de L Academie Nationale de Medecine* 143(11-12):256-265.

Leka SK, Kitsiou-Tzeli S, Kalpini-Mavrou A, Kanavakis E (2006). Short stature and dysmorphology associated with defects in the SHOX gene. *Hormones (Athens)* 5(2):107-118.

Lenroot RK, Lee NR, Giedd JN (2009). Effects of sex chromosome aneuploidies on brain development: Evidence from neuroimaging studies. *Developmental Disabilities Research Reviews* 15(4):318-327.

Lopez ME, Bazan C, Lorca IA, Chervonagura A (2002). Oral and clinical characteristics of a group of patients with Turner syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontics* 94(2):196-204.

Lyon AJ, Preece MA, Grant DB (1985). Growth curve for girls with Turner syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 60(10):932-935.

Mahajan S (2011). Evaluation of skeletal maturation by comparing the hand wrist radiograph and cervical vertebrae as seen in lateral cephalogram. *Indian Journal of Dental Research* 22(2):309-316.

Marchini A, Rappold G, Schneider KU (2007). SHOX at a glance: from gene to protein. *Archives Of Physiology And Biochemistry* 113(3):116-123.

Martin RH (2008). Meiotic errors in human oogenesis and spermatogenesis. *Reproductive BioMedicine Online (Reproductive Healthcare Limited)* 16(4):523-531.

Midtbo M, Halse A (1992). Skeletal maturity, dental maturity, and eruption in young patients with Turner syndrome. *Acta Odontologica Scandinavica* 50(5):303-312.

Midtbo M, Halse A (1996). Occlusal morphology in Turner syndrome. *European Journal Of Orthodontics* 18(2):103-109.

Midtbo M, Wisth PJ, Halse A (1996). Craniofacial morphology in young patients with Turner syndrome. *European Journal Of Orthodontics* 18(3):215-225.

Morgan T (2007). Turner syndrome: diagnosis and management. *American Family Physician* 76(3):405-410.

Munns CJ, Haase HR, Crowther LM, Hayes MT, Blaschke R, Rappold G, Glass IA, Batch JA (2004). Expression of SHOX in human fetal and childhood growth plate. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89(8):4130-4135.

Nielsen J, Wohlert M (1991). Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Human Genetics* 87(1):81-83.

Ogata T, Matsuo N (1995). Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Human Genetics* 95(6):607-629.

Ogata T, Matsuo N, Nishimura G (2001). SHOX haploinsufficiency and overdosage: impact of gonadal function status. *Journal of Medical Genetics* 38(1):1-6.

Ogata T, Inokuchi M, Ogawa M (2002). Growth pattern and body proportion in a female with short stature homeobox-containing gene overdosage and gonadal estrogen deficiency. *European Journal of Endocrinology* 147(2):249-254.

Oliveira CS, Alves C (2011). The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome. *Endocrinologia y Nutricion* 58(8):433-442.

Park JP, Brothman AR, Butler MG, Cooley LD, Dewald GW, Lundquist KF, Palmer CG, Patil SR, Rao KW, Saikevych IA, Schneider NR, Vance GH (1999). Extensive analysis of mosaicism in a case of Turner syndrome: the experience of 287 cytogenetic laboratories. *College of American Pathologists/American College of*

Medical Genetics Cytogenetics Resource Committee. Archives of Pathology and Laboratory Medicine 123(5):381-385.

Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G (1997). Spontaneous Pubertal Development in Turner's Syndrome. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 82(6):1810-1813.

Peltomaki T, Alvesalo L, Isotupa K (1989). Shape of the craniofacial complex in 45,X females: cephalometric study. Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology 9(4):331-338.

Perkiomaki MR, Kyrkanides S, Niinimaa A, Alvesalo L (2005). The relationship of distinct craniofacial features between Turner syndrome females and their parents. European Journal Of Orthodontics 27(1):48-52.

Persani L, Rossetti R, Cacciatore C, Bonomi M (2009). Primary ovarian insufficiency: X chromosome defects and autoimmunity. Journal of Autoimmunity 33(1):35-41.

Petrovic A, Stutzmann J (1980). [Growth hormone: mode of action on different varieties of cartilage (author's transl)]. La Semaine des Hopitaux, Paris 56(29-32):1307-1322.

Polat-Ozsoy O, Gokcelik A, Toygar Memikoglu TU (2009). Differences in cephalometric measurements: a comparison of digital versus hand-tracing methods. The European Journal of Orthodontics 31(3):254-259.

Proffit WR (2007). Contemporary Orthodontics. St. Louis, Mosby Elsevier.

Ranke MB, Saenger P (2001). Turner's syndrome. The Lancet 358(9278):309-314.

Rao E, Weiss B, Fukami M, RumpAndreas, Niesler B, Mertz A, Muroya K, Binder G, Kirsch S, Winkelmann M, Nordsiek G, Heinrich U, Breuning MH, Ranke MB, Rosenthal A, Ogata T, Rappold GA (1997). Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. Nature Genetics 16(1):54-63.

Rao E, Blaschke RJ, Marchini A, Niesler B, Burnett M, Rappold GA (2001). The Leri-Weill and Turner syndrome homeobox gene SHOX encodes a cell-type specific transcriptional activator. Human Molecular Genetics 10(26):3083-3091.

Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, Heinrich U, Vlachopapadopoulou E, Reinehr T, Onigata K, Ogata T (2002). Deletions of the Homeobox Gene SHOX (Short Stature Homeobox) Are an Important Cause of Growth Failure in Children with Short Stature. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 87(3):1402-1406.

Reindollar RH (2011). Turner Syndrome: Contemporary Thoughts and Reproductive Issues. Seminars in Reproductive Medicine 29(04):342-352.

Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, Roberts AE, Robinson W, Takemoto CM, Noonan JA (2010). Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. *Pediatrics* 126(4):746-759.

Rongen-Westerlaken C, vd Born E, Prah-Andersen B, Rikken B, Teunenbroek V, Kamminga N, vd Tweel I, Otten BJ, Delamarre vd Waal HA, Drayer NM, et al. (1992). Shape of the craniofacial complex in children with Turner syndrome. *Journal de Biologie Buccale* 20(4):185-190.

Rongen-Westerlaken C, vd Born E, Prah-Andersen B, von Teunenbroek A, Manesse P, Otten BJ, vd Tweel I, Kuijpers-Jagtman AM, Delemarre vd Waal HA, Drayer NM, et al. (1993). Effect of growth hormone treatment on craniofacial growth in Turner's syndrome. *Acta Paediatrica* 82(4):364-368.

Ross J, Lee PA, Gut R, Germak J (2011). Impact of Age and Duration of Growth Hormone Therapy in Children with Turner Syndrome. *Hormone Research in Paediatrics* 76(6):392-399.

Russell KA (2001). Orthodontic treatment for patients with Turner syndrome. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 120(3):314-322.

Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O, Hulcrantz M, Landin-Wilhelmsen K, Lin A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld R, Silberbach M (2001). Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86(7):3061-3069.

Sas TCJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Gera Hoorweg-Nijman JJ, Vulmsa T, Massa GG, RouwÃ CW, Maarten Reeser H, Gerver W-J, Gosen JJ, Rongen-Westerlaken C, Drop SLS (1999). Normalization of Height in Girls with Turner Syndrome after Long-Term Growth Hormone Treatment: Results of a Randomized Dose-Response Trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84(12):4607-4612.

Scepan I, Glisic B, Markovic E, Babic M (2008). Craniofacial complex specificities in five men with sex reversal syndrome. *Clinical Oral Investigations* 12(3):265-269.

Schiller S, Spranger S, Schechinger B, Fukami M, Merker S, Drop SL, Troger J, Knoblauch H, Kunze J, Seidel J, Rappold GA (2000). Phenotypic variation and genetic heterogeneity in Leri-Weill syndrome. *European Journal of Human Genetics* 8(1):54-62.

Segal DG, Pescovitz OH, Schaefer GB, DiMeglio LA (2004). Craniofacial and acral growth responses in growth hormone-deficient children treated with growth hormone. *The Journal of Pediatrics* 144(4):437-443.

Shearer BM, Thorland EC, Carlson AW, Jalal SM, Ketterling RP (2011). Reflex fluorescent in situ hybridization testing for unsuccessful product of conception cultures: A retrospective analysis of 5555 samples attempted by conventional

cytogenetics and fluorescent in situ hybridization. *Genetics in Medicine* 13(6):545-552.

Simm D, Degenhardt K, Gerdemann C, VÄkl TMK, Rauch A, DÄrr HG (2008). [Chronological age of patients with Turner syndrome at diagnosis]. *Klinische Padiatrie* 220(1):16-20.

Simmons KE (1999). Growth hormone and craniofacial changes: preliminary data from studies in Turner's syndrome. *Pediatrics* 104(4 Pt 2):1021-1024.

Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, HÄjbjerg Gravholt C (2006). Prevalence, Incidence, Diagnostic Delay, and Mortality in Turner Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91(10):3897-3902.

Stochholm K, Juul S, Gravholt C (2010). Diagnosis and mortality in 47,XYY persons: a registry study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 5(1):15.

Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M (2011). Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 25(1):161-179.

Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L (2010). A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet Journal of Rare Diseases* 5(0):8.

Turner HH (1938). A Syndrome of Infantilism, Congenital Webbed Neck and Cubitus Valgus. *Endocrinology* 23(5):566-574.

Tuttelmann F, Gromoll J (2010). Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Molecular Human Reproduction* 16(6):386-395.

Ullrich O (1949). Turner's syndrome and status bonnevie-ullrich; A synthesis of animal phenogenetics and clinical observations on a typical complex of developmental anomalies. *American Journal Of Human Genetics* 1(2):179-202.

van Erum R, Mulier M, Carels C, Verbeke G, de Zegher F (1997). Craniofacial growth in short children born small for gestational age: effect of growth hormone treatment. *Journal of Dental Research* 76(9):1579-1586.

van Erum R, Mulier G, Carels C, de Zegher F (1998). Craniofacial Growth and Dental Maturation in Short Children Born Small for Gestational Age: Effect of Growth Hormone Treatment. *Hormone Research* 50(3):141-146.

van Gameren-Oosterom HBM, van Dommelen P, Oudesluys-Murphy AM, Buitendijk SE, van Buuren S, van Wouwe JP (2012). Healthy Growth in Children with Down Syndrome. *PLoS ONE* 7(2):e31079.

van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T, Sas TCJ, Jansen M, Otten BJ, Hoorweg-Nijman JGG, Vulmsa T, Stokvis-Brantsma WH, Rouw CW, Reeser HM, Gerver W-J, Gosen JJ, Rongen-Westerlaken C, Drop SLS (2003). Final Height in Girls with Turner Syndrome after Long-Term Growth Hormone Treatment

in Three Dosages and Low Dose Estrogens. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88(3):1119-1125.

Wilhelm BM, Beck FM, Lidral AC, Vig KWL (2001). A comparison of cranial base growth in Class I and Class II skeletal patterns. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 119(4):401-405.

Wilkins L, Fleischmann W (1944). Ovarian Agenesis. *The Journal of Clinical Endocrinology* 4(8):357-375.

Zhao XG, Lin J, Jiang JH, Wang Q, Ng SH (2011). Validity and reliability of a method for assessment of cervical vertebral maturation. *The Angle Orthodontist* 0(0):0000.

Zilberman U, Smith P, Alvesalo L (2000). Crown components of mandibular molar teeth in 45,X females (Turner syndrome). *Archives Of Oral Biology* 45(3):217-225.

Zinn AR, Ross JL (1998). Turner syndrome and haploinsufficiency. *Current Opinion in Genetics and Development* 8(3):322-327.



## **Biografija autora**

Dr Jovana Juloski je rođena 31. avgusta 1981. godine u Beogradu. Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu je upisala 2000. godine. Na osnovnim studijama je bila nagrađena kao najbolji student II, III i IV godine studija. Bila je stipendista Ambasade Kraljevine Norveške u Beogradu, Ministarstva prosvete Republike Srbije i Sekretarijata za dečju i socijalnu zaštitu grada Beograda. Diplomirala je 28. februara 2006. godine kao student generacije, sa prosečnom ocenom 9,71. Nakon obavljenog pripravničkog staža na klinikama Stomatološkog fakulteta, stručni ispit za doktore stomatologije je položila 24. aprila 2007. godine. Doktorske studije upisala je akademske 2007/2008. godine iz naučne oblasti Ortopedija vilica. Položila je sve ispite predviđene planom i programom sa prosečnom ocenom 9,82. Od 2009. godine na Klinici za ortopediju vilica Stomatološkog fakulteta u Beogradu obavlja i zdravstvene specijalističke studije. Od 2011. godine je zaposlena na projektu Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj „Genetička kontrola i molekularni mehanizmi u malignim, inflamatornim i razvojnim patologijama orofacijalne regije“ (broj projekta 175075). Usavršavala se na domaćim i međunarodnim kongresima, u kojima je i aktivno učestvovala.

Član je Ortodontskog udruženja Srbije (OUS), Srpskog lekarskog društva (SLD) – Sekcije za ortopediju vilica, Evropskog ortodontskog društva (EOS), Američke asocijacije ortodonata (AAO) i Svetske federacije ortodonata (WFO).

Dr Jovana Juloski je autor ili koautor 14 radova saopštenih na međunarodnim i domaćim naučnim skupovima ili objavljenih u naučnim i stručnim časopisima. Dva rada su prihvaćena za štampanje u domaćem naučnom časopisu indeksiranom u bazi SCI Expanded (M24), pet je saopšteno na inostranim naučnim i stručnim skupovima (M34), dva su saopštena na domaćim skupovima (M64) i pet studentskih radova.

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а Јуловић Јована

број уписа 3/07

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Динамика раста крањофалмарног комплекса  
глоба са Тирнер синдромом

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 24. 04. 2012

Јуловић Јована

Прилог 2.

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Јована Јлоски

Број уписа 3/07

Студијски програм ДОКТОРСКЕ СТАДИЈЕ

Наслов рада ДИНАМИКА РАДА КРАИНОФАРМАЦИЈАНОГ КОМПЛЕКСА  
ОЛОБА СА ТАРТАР ШТАРОМОТ

Ментор ПРОФ ДР БРАНИСЛАВ ГЛИШИЌ

Потписани 

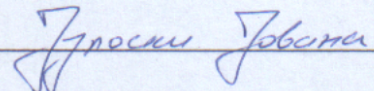
изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 24. 04. 2012



Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

ДИНАМИКА РАСТА КРАТКОФАЗНОГ КОМПЛЕКСА  
ОДБЕРА СА ТРАЈНОМ СИМРОТОМ

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 24. 04. 2012.

