

# Učestalost orofacijalnih rascjepa u djece rođene u Kliničkom bolničkom centru Split u razdoblju od 2000. do 2018. godine

---

**Kliškinjić, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:236105>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-28**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Kliškinjić**

**UČESTALOST OROFACIJALNIH RASCJEP A U DJECE ROĐENE U  
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT U RAZDOBLJU OD 2000. DO 2018.  
GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2018./2019.**

**Mentor: prim. doc. dr. sc. Bernarda Lozić, dr. med.**

**Split, studeni 2019.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Kliškinjić**

**UČESTALOST OROFACIJALNIH RASCJEP A U DJECE ROĐENE U  
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT U RAZDOBLJU OD 2000. DO 2018.  
GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2018./2019.**

**Mentor: prim. doc. dr. sc. Bernarda Lozić, dr. med.**

**Split, studeni 2019.**

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1 DEFINICIJA .....	2
1.2 EMBRIOLOGIJA .....	2
1.3 KLASIFIKACIJA .....	4
1.4 ETIOLOGIJA .....	6
1.5 EPIDEMIOLOGIJA .....	9
1.6 DIJAGNOSTIKA .....	11
1.7 PROBLEMI KOJE UZROKUJE OROFACIJALNI RASCJEP .....	11
1.7.1 DENTALNI PROBLEMI .....	11
1.7.2 MALOKLUZIJA .....	12
1.7.3 PROBLEMI S NOSOM.....	12
1.7.4 HRANJENJE .....	12
1.7.5 PROBLEMI S UHOM.....	12
1.7.6 PROBLEMI U GOVORU .....	13
1.7.7 PRIDRUŽENE ANOMALIJE .....	13
1.8 LIJEČENJE.....	14
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	16
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	18
3.1 USTROJ ISTRAŽIVANJA.....	19
3.2 ISPITANICI I METODE .....	19
<b>4. REZULTATI</b> .....	21
<b>5. RASPRAVA</b> .....	31
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	35
<b>7. LITERATURA</b> .....	37
<b>8. SAŽETAK</b> .....	43
<b>9. SUMMARY</b> .....	45
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	47
<b>11. PRILOG</b> .....	49

*Veliko hvala mojoj mentorici doc. dr. sc. Bernardi Lozić na ukazanoj pomoći, razumijevanju i brojnim stručnim savjetima tijekom pisanja ovog rada.*

*Hvala također dr. med. Mariji Bucat i djelatnicima Odjela za neonatologiju, KBC Split na pomoći tijekom provođenja samog istraživanja.*

*Hvala mojoj obitelji, svim dragim prijateljima i kolegama koji su me podržavali i pratili tijekom moga školovanja.*

## **1.UVOD**

## 1.1 DEFINICIJA

Rascjep usne i/ili nepca je najčešća malformacija glave i vrata te predstavlja prirodni nedostatak tkiva gornje usne, alveolarnog (zubnog) grebena i/ili nepca. U narodu je poznat pod nazivom „zečja usna“. Prikladniji nazivi su rascjep usne, rascjep nepca ili rascjep usne i nepca (1).

Rascjep usne (*cheiloschisis*, engl. *hare lip*, *cleft lip* [CL]) predstavlja rascjep primarnog nepca (usna, alveolarni nastavak i dio tvrdog nepca do foramena incizivuma) (2).

Rascjep nepca (*palatoschisis*, engl. *cleft palate* [CP]) predstavlja rascjep sekundarnog nepca (meko i tvrdo nepce do foramena incizivuma) (2).

Rascjep usne i nepca (*cheilognathopalatoschisis*, engl. *cleft lip and palate* [CLP]) predstavlja rascjep primarnog i sekundarnog nepca (2).

## 1.2 EMBRIOLOGIJA

Da bi razumjeli proces nastanka orofacijalnih rascjepa potrebno je poznavati osnovne embriologije. Cijeli proces se odvija između petog i desetog tjedna intrauterinog života (1).

Potkraj četvrtog tjedna intrauterinog života, oko usne jamice (stomatodeuma), počinju se pojavljivati pravilno raspoređene izbočine. Te izbočine nastale su bujanjem mezenhima nastalog od stanica neuralnog grebena i predstavljaju nastavke lica. Lateralno od usne jamice nalaze se maksilarni nastavci dok s gornje strane usnu jamicu omeđuje neparni čeonni nastavak. Na lateralnim rubovima čeonog nastavka nastaju ograničena zadebljanja površinskog ektodermalnog epitela odnosno nosne plakode koje se udubljuju i nastaju nosne jamice. Bujanjem mezenhima oko njih nastaju nove izbočine koje se nazivaju nosni nastavci: lateralni nosni nastavak s vanjske i medijalni nosni nastavak s unutrašnje strane nosne jamice (3).

Tijekom sljedeća dva tjedna maksilarni nastavak raste i izdužuje se u medijalnom smjeru prema medijalnim nosnim nastavcima potiskujući ih prema sredini lica. Nestajanjem graničnih brazda među nastavcima, medijalni nosni nastavci se spoje međusobno i s maksilarnim nastavcima. Tako gornja usna nastaje od dvaju maksilarnih nastavaka i dvaju medijalnih nosnih nastavaka (3).

Osim što se spajaju površinski, dva medijalna nastavka se spajaju i na dubljoj razini i tako čine intermaksilarni segment (1). Intermaksilarni segment je dio lica, čeljusti i krova usne šupljine nastao spajanjem medijalnih nosnih nastavaka te se sastoji od:

- a) usnog dijela (od kojeg se razvije filtrum gornje usne),
- b) dijela alveolarnog nastavka gornje čeljusti (u kojem se nalaze četiri sjekutića) i
- c) trokutastog primarnog nepca (3).

Najveći dio definitivnog nepca nastaje u šestom tjednu intrauterinog života od nepčanih nastavaka koji izrastu iz maksilarnog nastavka koso prema dolje s obje strane jezika. Tijekom sedmog tjedna intrauterinog života nastavci se podignu u vodoravni položaj iznad jezika i međusobno spoje te tako nastaje sekundarno nepce (3).

Nepčani nastavci se sprijeda spoje s primarnim nepcem. Kao vidljiv trag spajanja ostaje foramen incizivum u sredini prednjeg kraja sekundarnog nepca. Primarno i sekundarno nepce čini definitivno nepce koje odjeljuje definitivnu usnu šupljinu od nosnih šupljina. Granicom prednjih i stražnjih rascjepa smatra se foramen incizivum (3).

Prednji rascjep nastaje zbog djelomičnog ili potpunog izostanka spajanja maksilarnog nastavka s medijalnim nosnim nastavkom s jedne ili s obje strane (3).

Stražnji rascjep (iza foramena incizivuma) nastaje kada se nepčani nastavci ne spoje zbog nedovoljnog rasta, izostanka podizanja u vodoravni položaj, poremećenog mehanizma spajanja ili izostanka spuštanja jezika zbog premale donje čeljusti (3).



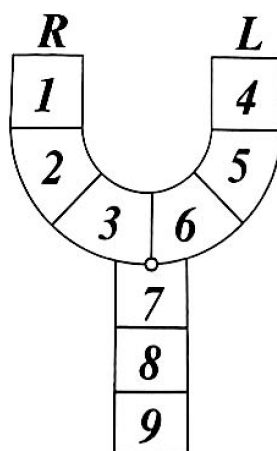
### 1.3 KLASIFIKACIJA

Rascjepe možemo klasificirati prema strani (jednostrane ili obostrane), prema stupnju zahvaćenosti (potpune ili djelomične) i prema regiji zahvaćenoj rascjepom (rascjep primarnog nepca, rascjep sekundarnog nepca ili kombinirane) (2).

Potpuni CLP zahvaća gornju usnu, alveolarni nastavak između maksile i premaksile u regiji očnjaka te tvrdo i meko nepce. Ne postoji suženje koje spaja te dvije polovine (4). Djelomični CL može varirati od neznatne dijastaze mišića do širokog rascjepa što ga premošćuje samo uska traka mekog tkiva (2).

Potpuni CP predstavlja rascjep cijelog nepca te je obično udružen s CL-om. Djelomičan CP varira veličinom submukoznog rascjepa mekog i tvrdog nepca do foramena incizivuma (2). Submukozni CP je rascjep nepca prikriven samo oralnom sluznicom (4).

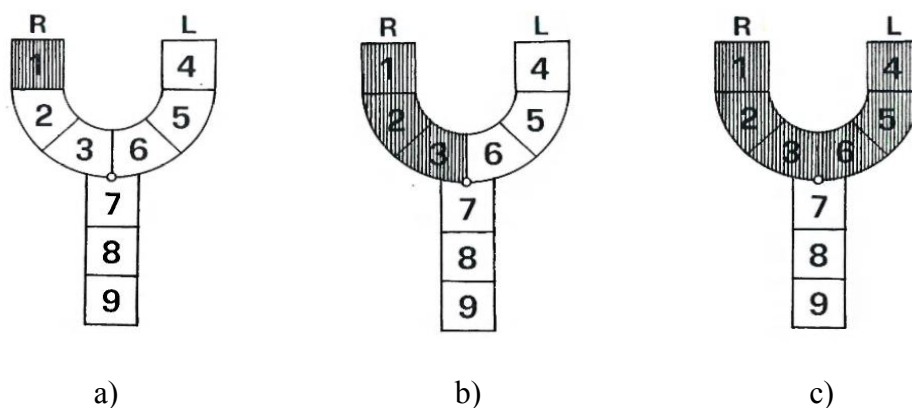
Klasifikacija koja je prihvaćena od strane Svjetske konferencije za plastičnu kirurgiju u Rimu 1967. godine temelji se na embriološkom razvoju i obuhvaća tri grupe, a Kernahan predstavlja 1971. godine svoju Y-simboličnu klasifikaciju rascjepa usne i nepca kao nadopunu postojeće (2).



**Slika 1.** Vizualni prikaz područja na kojem rascjep može nastati (1 - desna strana usne, 2 - desno područje alveolarnog grebena, 3 - desna strana primarnog nepca, 4 - lijeva strana usne, 5 - lijevo područje alveolarnog grebena, 6 - lijeva strana primarnog nepca, 7 - prednji dio tvrdog nepca, 8 - stražnji dio tvrdog nepca, 9 - meko nepce) (5).

**Grupa 1.** Rascjepi prednjeg nepca: (Slika 2)

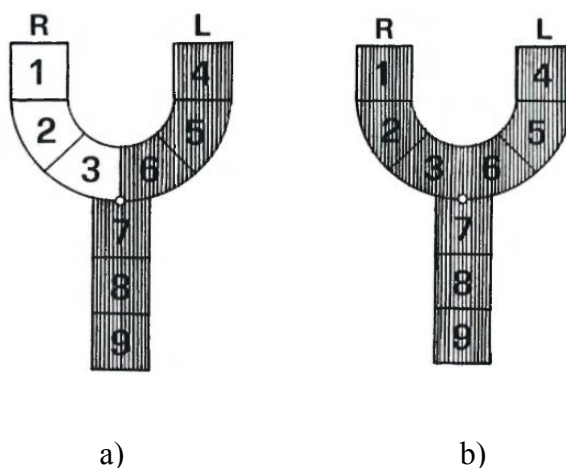
- a) usna (desno, lijevo ili obostrano),
- b) alveolarni nastavak (desno, lijevo ili obostrano) (2).



**Slika 2.** a) desni rascjep usne, b) desni rascjep usne, alveolarnog grebena i primarnog nepca, c) obostrani rascjep usne, alveolarnog grebena i primarnog nepca (2)

**Grupa 2.** Rascjepi prednjeg i stražnjeg nepca: (Slika 3)

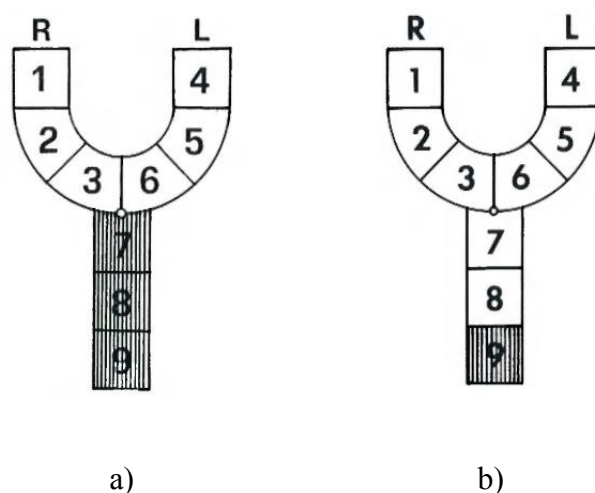
- a) usna (desno, lijevo ili obostrano),
- b) alveolarni nastavak (desno, lijevo ili obostrano),
- c) tvrdo nepce,
- d) meko nepce (2).



**Slika 3.** a) rascjep koji obuhvaća lijevu stranu usne, alveolarnog grebena i primarnog nepca te tvrdo i meko nepce, b) rascjep koji obuhvaća obostrani rascjep usne, alveolarnog grebena i primarnog nepca te tvrdo i meko nepce (2)

### Grupa 3. Rascjepi stražnjeg nepca: (Slika 4)

- a) tvrdo nepce,
- b) meko nepce (2).



**Slika 4. a)** rascjep tvrdog i mekog nepca, **b)** rascjep mekog nepca (2)

#### 1.4 ETIOLOGIJA

Čimbenike koji utječu na nastanak rascjepa možemo široko podijeliti u okolišne i genetičke (6). Od procijenjenih 25 000 gena koji kodiraju proteine, u ljudskom genomu ima oko 17 000 gena koji doprinose kraniofacijalnom razvoju. Istraživanja su pokazala pet gena koji utječu na morfologiju lica u Europljana: *PRDM16*, *PAX3*, *TP63*, *C5o rf 50* i *COL17A1*. Također se pokazalo da su nesindromski rascjepi usne i nepca genetski povezani s lokusima na 2p21, 8q24, 13q31 i 17q22 (7). Osobito je zanimljiva regija 8q24 jer pokazuje najveći stupanj statističke značajnosti u svim studijama, najviše u bjelačkoj populaciji i na području Europe (8). Geni koji pokazuju veći rizik za nastanak orofacijalnog rascjepa uključuju *MSX1*, transkripcijski faktor za prednje nepce i *TGFβ3*, signalizirajući faktor uključen u migraciju stanica i fuziju palatinalnih nastavaka (7).

Isto tako, Marazita i sur. su među prvima izdvojili kromosomske lokuse na 1q32, 2p13, 3q27-28, 9q21, 14q21-24 i 16q24 s multiplim genima koji se povezuju s nesindromskim rascjepom usne i nepca (9,10).

Postoje mnogi dokazi koji govore u prilog važnosti genetičkih čimbenika u nastanku rascjepa. Rizik za braću i sestre kod osobe s nesindromskim rascjepom je oko 30 puta veći nego u općoj populaciji. Također činjenica koja govori u prilog važnosti genetičkih čimbenika je konkordantnost od 40% do 60% u monozigotnih blizanaca s rascjepom usne i nepca za razliku od dizigotnih blizanaca u kojih je konkordantnost samo 4% (11).

Zanimljiva je činjenica da se CP-a češće javlja u sklopu sindroma pa su studije kojima je cilj otkrivanje gena važnih u nastanku rascjepa više fokusirane na CLP (9,10). Potrebno je izdvojiti gen *IRF6* u regiji 1q32.3-q41 koji je mutiran u bolesnika s Van der Woudeovim sindromom (VWS), a njegove se DNA sekvencijske inačice javljaju u bolesnika s nesindromskim CLP-om (12). Taj je monogeniski autosomno dominantni poremećaj je najčešći oblik sindromskih rascjepa. Čini oko 2% svih slučajeva CL-a s CP-om ili bez njega. Za razliku od nesindromskih oblika ističe se karakterističnim jamicama na donjoj usnici uz prisutan poremećaj rasta zuba (13). Zanimljivo je da oko 15% bolesnika s VWS-om nema nikakvih simptoma osim rascjepa (14). Poplitealni pterigijum sindrom također je uzrokovan mutacijama ovoga gena, vrlo je rijedak poremećaj u kojem se osim CL-a s CP-om ili bez njega javljaju kontrakture donjih udova, abnormalnosti spolovila, sindaktilija prstiju i tipični nabori kože (15).

Sindromski rascjepi su dio kliničke slike kromosomopatije ili sindroma uzrokovanog mutacijom jednoga gena te se većina njih javlja vrlo rijetko. Od oko 300 opisanih sindroma koji u sklopu kliničke slike imaju rascjep, za 75% njih poznat je definitivan genetički uzrok (16). Jedan od učestalijih je Pierre Robin sindrom ili sekvenca. To je stanje prisutno pri rođenju, a karakterizira ga mikrognatija, glosoptoza i varijabilni CP-i koji se javljaju u 85% slučajeva. Pierre Robin sekvenca se može pojaviti u sklopu drugih sindroma kao što su Sticklerov, DiGeorgeov i Treacher Collinsov sindrom (17).

Sindrom mikroleucije 22q11.2 koji se naziva CATCH (Di Georgovim) sindromom [C-abnormalnost srca, A-abnormalnost lica, T-hipoplazija timusa, C-rascjep nepca, H-hipoparatiroidizam] u kliničkoj slici često ima CP ili velofaringealnu insuficijenciju (4).

Sticklerov sindrom je autosomno dominantno nasljedni poremećaj, karakteriziran specifičnim, ravnim licem, miopijom i spondiloepifiznom displazijom, a CP ili rascjep uvule dio je tipične kliničke slike ili je posrijedi Pierre Robinova sekvenca koja se vidi u ovih bolesnika (18).

Od kromosomopatija potrebno je izdvojiti trisomiju 13 i trisomiju 18, koje u kliničkoj slici mogu imati i rascjep isto kao i bolesnici s delecijom kratkog kraka 4. kromosoma ili Wolf Hirschhornovim sindromom (19,20). Rascjepi mogu biti povezani i s hemifacijalnom mikrosomijom, Nagerovim sindromom i fetalnim alkoholnim sindromom (4).

Danas se smatra da većina rascjepa nastaje kao posljedica kombiniranog učinka okolišnih i genetičkih čimbenika rizika u vrijeme prvih tjedana trudnoće što znači da uzrok rascjepa slijedi kompleksan, multifaktorijski način nasljeđivanja (9,10).

Posebnu važnost za djelovanje okolišnih čimbenika čini kritično vrijeme embriološkog razvoja kada dolazi do spajanja nastavaka (1). Vrijeme kada je primarno nepce osjetljivo na utjecaj agensa je od četvrtog do sedmog tjedna trudnoće, a sekundarno nepce od sedmog do dvanaestog tjedna trudnoće. Ako u to vrijeme djeluju teratogeni, moguće je da će doći do rascjepa (2).

Najčešći okolišni faktori za koje se smatra da utječu na nastanak orofacijalnog rascjepa su deficit folne kiseline, višak ili nedostatak vitamina, nekoliko lijekova, hipoksija, virusi, pušenje te konzumiranje alkohola tijekom trudnoće. Također faktorima rizika se smatra starija dob roditelja, CP u obiteljskoj anamnezi, niski stupanj edukacije roditelja, zračenje, uživanje droge te stres majke u trudnoći (1,21).

Pojava orofacijalnog rascjepa je povezana sa starošću roditelja. Istraživanja su pokazala da što su roditelji stariji, postoji veći rizik da će njihovo dijete biti rođeno s orofacijalnim rascjepom nego kod roditelja mlađe životne dobi. Rizik je veći kada su oba roditelja starija od 29 godina nego kada su oba roditelja mlađa (22).

Pokazalo se da je povezanost pušenja u trudnoći i nastanka orofacijalnog rascjepa u pozitivnoj korelaciji (23,24). Teratogeno djelovanje duhana pripisuje se hipoksiji i njegovim sastavnicama (25). Pušenje ima najznačajniji utjecaj u perikonceptijskom razdoblju (3 mjeseca prije začeća do 3. mjeseca trudnoće) te povisuje 2,5 puta rizik od nastanka rascjepa i to značajnije kod muške djece (23,24).

Konzumacija alkohola majke u trudnoći također se dovodi u vezu s nastankom rascjepa. Alkohol tijekom trudnoće ima teratogeni učinak na stanice neuralnog grebena iz kojih se razvijaju nepce i gornja usna (26).

Folna kiselina je pokazala znatan utjecaj u prevenciji nastanka orofacijalnog rascjepa. Sam njen deficit se smatra povećanim rizikom nastanka orofacijalnog rascjepa posebno kod nesindromskih rascjepa (27).

Vitamin A je esencijalan za embriogenezu, ali njegov manjak ili višak može uzrokovati urođene malformacije. Pokazalo se da veliki unos vitamina A može biti nepoželjan te utjecati na nastanak rascjepa (28).

Važno je izdvojiti uzimanje lijekova u trudnoći, u prvom redu antiepileptika kao što su fenitoin, valproat, topiramata, te citostatika metotreksata koji djeluje kao antagonist folne kiseline. Iako je relativan rizik pri uzimanju lijekova u trudnoći povišen, apsolutni rizik nastanka orofacijalnog rascjepa nakon izloženosti navedenim lijekovima ostaje malen (6). Prema novim studijama uzimanje kortikosteroida tijekom trudnoće ne pokazuje nikakav utjecaj na nastanak rascjepa (29). Lijekovi kao što su salicilati, benzodiazepini i kortizon imaju ulogu u nastanku rascjepa (30).

## 1.5 EPIDEMIOLOGIJA

U nekim dijelovima svijeta, učestalost CL-a, CLP-a i CP-a nije poznata. U regijama za koje su podaci dostupni, istraživanja se uvelike razlikuju u veličini i izvoru uzorka populacije, trajanju i metodologiji istraživanja, kriterijima uključivanja te kliničkoj klasifikaciji što znatno ograničava daljnja uspoređivanja (31). Međutim, raspoloživi podaci ukazuju na to da orofacijalni rascjepi nastaju u otprilike 1 na prema 700 živorođenih. Međunarodni podaci iz 57 matičnih knjiga za razdoblje od 1993. – 1998. sugeriraju varijaciju učestalosti rađanja djece s CL-om s ili bez CP-a od 3,4 – 22 na 10 000 rođenih, a još izraženija varijacija izoliranog CP-a s prevalencijom od 1,3 – 25,3 na 10 000 rođenih (32).

Procijenjena prevalencija orofacijalnih rascjepa u Europi kreće se od 13,17 do 13,45 na 10 000 rođenih. Učestalost CL s ili bez CP-a je veća od izoliranog CP te iznosi 7,76 na 10 000 rođenih, dok izolirani CP-a iznosi 5,53 na 10 000 rođenih.

Prevalencija orofacijalnog rascjepa u gradu Zagrebu za razdoblje od 2000.-2018. godine se ne razlikuje bitno od rezultata dobivenih na Europskoj razini. Prevalencija iznosi 13,48 na 10 000 rođenih, od kojih se CL s ili bez CP-a pojavljuje u iznosu od 7,91 na 10 000 rođenih, a izolirani CP u iznosu od 5,57 na 10 000 rođenih (33).

Razlike u načinu utvrđivanja orofacijalnog rascjepa imaju veći utjecaj na izolirani CP nego na CL s ili bez CP jer je izvana manje primjetan. Prevalencija CL s ili bez CP je bila visoka u dijelovima Latinske Amerike i Azije (Kina, Japan), a niska u Izraelu, Južnoj Africi i južnoj Europi. Prevalencija izoliranog CP je bila visoka u Kandi i dijelovima sjeverne Europe, dok je bila niska u dijelovima Latinske Amerike i Južne Afrike. Usporedbe između etničkih skupina unutar Sjedinjenih Američkih Država (SAD) i Velike Britanije kao i studije migranata u SAD-u iz Japana i Kine, pokazuju da migranati imaju sličniju učestalost CL s ili bez CP područjima iz koje potječu nego području u koje su se doselili (34,35,36).

Kombiniranjem podataka iz europskih registra, u razdoblju od 1995. – 1999., mrtvorodenih s CL s ili bez CP bilo je 3,5%, dok je njih 9,4% bilo u prekinutim trudnoćama. Isto tako, mrtvorodenih s CP bilo je 2,4%, a 8,1% u prekinutim trudnoćama (32).

Među raznim etničkim skupinama CL s ili bez CP najčešće se pojavljuje u muškaraca, a izolirani CP u žena. Omjer spolova varira ovisno o veličini rascjepa, prisutnosti dodatnih kongenitalnih malformacija, broju zahvaćene braće i sestara u obitelji, etničkom podrijetlu i dobi oca (31,32). U bjelačkoj populaciji razlika među spolovima kod CL s ili bez CP je otprilike 2 : 1 (muško : žensko) (32). U japanskoj populaciji, CLP pokazuje značajno veću zahvaćenost muškog spola za razliku od CL (37). U bjelačkoj populaciji, veća zahvaćenost muškog spola CL s ili bez CP postaje izrazitija s povećanjem veličine rascjepa, dok se smanjuje kad je zahvaćeno više o jednog člana obitelji (38,39). Suprotno tome, muški spol je manje zastupljen kod CL s ili bez CP kada novorođenče ima i druge kongenitalne anomalije (32). Jedno istraživanje sugerira da prevladava veći broj ženskog spola s orofacijalnim rascjepom kad je otac u dobi od 40 godina ili stariji (40).

Orofacijalni rascjepi često su povezani s kongenitalnim anomalijama drugih organskih sustava. Udio pojedinaca s orofacijalnim rascjepom s dodatnim kongenitalnim anomalijama uvelike varira između studija, ali općenito se čini da su učestaliji kod ljudi s izoliranim CP nego kod onih zahvaćenih s CL s ili bez CP (31). Prisutnost kongenitalnih anomalija drugih organskih sustava potiče detaljan klinički pregled što dovodi do otkrivanja blažih oblika rascjepa nepca. U istraživanju koje je provedeno na 4000 pojedinaca s izoliranim CP u Europi, izoliran je bio u 55% slučajeva, 18% je bilo zabilježeno s drugim kongenitalnim anomalijama, dok je 27% bio dio prepoznatih sindroma (41). Međutim, u istraživanju koje je bilo provedeno na više od 5000 pacijenata, CL s ili bez CP pojavio se kao izolirana anomalija u 71% slučajeva, a 29% se dovelo u vezu s drugim anomalijama (42).

Povezanost orofacijalnog rascjepa i socioekonomskog statusa nije ustanovljena zbog razlika u mjerenju i klasifikaciji socioekonomskog statusa kao i zbog varijacija kriterija uključivanja (43). Međutim, većina najugroženije populacije svijeta nema sustave nadzora nad kongenitalnim anomalijama, a percepcija da je rasprostranjenost kod rođenja u nekim od tih regija velika nije temeljena na dokazima. Projekt Svjetske zdravstvene organizacije trenutno rješava nedostatke u nadzoru kongenitalnih anomalija, posebno u zemljama u razvoju (32).

## **1.6 DIJAGNOSTIKA**

U fetalnom razdoblju težak slučaj CL-a katkad se može otkriti ultrazvukom (UZV) za razliku od CP-a koji se otkrije slučajno tijekom redovnog pregleda. U slučaju sumnje na rascjep primjenjuje se specifičnija ultrazvučna pretraga. Analiza amnionske tekućine ili uzorak korionskih resica ne pruža nikakvu informaciju o rascjepu, te se najčešće otkrije pri rođenju. Pri rođenju submukozni CP može ostati neprepoznat te se otkrije poslije zbog poteškoća u govoru i tijekom hranjenja. Submukozni rascjep može se dijagnosticirati ako je povezan s rascjepom uvule ili pomoću malog ureza na tvrdom nepcu ili transparentne suture na sredini mekog nepca (4).

## **1.7 PROBLEMI KOJE UZROKUJE OROFACIJALNI RASCJEP**

Izgled djeteta odmah nakon rođenja predstavlja razlog za tjeskobu roditeljima. Prilagodba zahtijeva vremena i strpljenja. Zbog niza somatskih nuspojava koje se pojavljuju s godinama, dijete se mora redovito pratiti i kontrolirati. Tim liječnika koji sudjeluje u dijagnostici i liječenju su neonatolog, oralni i maksilofacijalni kirurg, ortodont, pedodont, otolog/audiolog, logoped, fonolog, genetičar, protetičar te psihosocijalna potpora (4).

### **1.7.1 DENTALNI PROBLEMI**

Rascjep alveolarnog grebena može utjecati na razvoj mliječne i trajne denticije. Najčešći problemi koji zahvaćaju denticiju su hipodoncija zubi ili prekobrojni zubi. Rascjep alveolarnog grebena se proteže između lateralnih inciziva i očnjaka. Zbog blizine rascjepa ovi zubi mogu nedostajati, a kada su prisutni, mogu niknuti na rubovima rascjepa. Ti zubi također mogu odstupati od normalne morfologije te biti hipomineralizirani. Prekobrojne zube u ovom slučaju nalazimo oko rubova rascjepa. Prekobrojni trajni zubi se uklanjaju dva do tri mjeseca prije kirurškog spajanja alveolarnog grebena. Iako nemaju nikakvu funkciju takvi zubi se zadržavaju zbog očuvanja veće količine kosti alveolarnog grebena. Ako se ekstrahiraju prije tog vremena, kost se resorbira te to čini rascjep većim (1).



### 1.7.2 MALOKLUZIJA

Osobe s orofacijalnim rascjepom koji zahvaća kost pokazuju skeletnu diskrepancu veličine, oblika i položaja čeljusti. Najčešću malokluziju koju susrećemo je klasa III po Angle-u. Češće je uzrokovana retruzijom gornje čeljusti nego protruzijom donje čeljusti (pseudoprognatizam). Kirurškim zatvaranjem rascjepa nastaje fibroza odnosno kontraktorni ožiljak koji ograničava rast i razvoj gornje čeljusti te uzrokuje njezinu retruziju. Gornjoj čeljusti može biti ometan rast u sve tri ravnine, ovisno o tome je li rascjep jednostran ili obostran. Jednostrani rascjep pokazuje zaostatak u rastu strane zahvaćene rascjepom uzrokujući stvaranje uskog zubnog luka. Obostrani rascjep uzrokuje zaostajanje u rastu obje strane gornje čeljusti što rezultira sužavanjem stražnjeg dijela zubnog luka i protruziju prednjeg dijela. Ovakvi problemi zahtijevaju ortodontsko liječenje od djetinjstva pa sve do adolescentske dobi. Liječenje počinje nicanjem prvog trajnog kutnjaka gornje čeljusti. Nakon nicanja svih trajnih zubi obično je potrebna ortognatska kirurgija zbog popravljivanja skeletne diskrepance te postizanja okluzijske ravnoteže (1).

### 1.7.3 PROBLEMI S NOSOM

Deformiteti nosne strukture se obično vide u osoba s CL-om. Ako se rascjep proteže sve do baze nosa, hrskavica nosnog krila je hipoplastična, a kolumela usmjerena prema nezahvaćenoj strani (1).

### 1.7.4 HRANJENJE

Novorođenčad s rascjepom može normalno gutati kada im sredstvo hranjenja dosegne hipofarinks, ali imaju problema s postizanjem negativnog tlaka u ustima koji omogućava sisanje. Postoje posebno dizajnirane dude koje su produžene u usta djeteta te velike šprice s gumenim cjevastim nastavkom koje omogućuju hranjenje djeteta u tim uvjetima (1).

### 1.7.5 PROBLEMI S UHOM

Djeca s rascjepom mekog nepca imaju predispoziciju za infekciju srednjeg uha. To nastaje zbog anatomije mišićja mekog nepca. *M. levator veli palatini* i *m. tensor veli palatini*, mišići koji imaju hvatište u blizini slušne cijevi s obje strane, ostaju bez normalnog hvatišta u mekom nepcu kada je prisutan rascjep. Njihova normalna funkcija je da pri gutanju otvaraju

ulaz u slušnu cijev te je direktno povezuju sa ždrijelom. Tim mehanizmom omogućavaju drenažu srednjeg uha i izjednačavanje tlaka srednjeg uha s atmosferskim. Kada je prisutan rascjep mekog nepca, srednje uho je zatvoren prostor u kojem je onemogućena drenaža. Nakupljanje serozne tekućine u tom prostoru rezultira upalom srednjeg uha. Dodatan problem je što je slušna cijev kod dojenčadi pod kutem koji sam po sebi ne postiže drenažu. Kronična serozna upala srednjeg uha je među djecom s CP-om česta te predstavlja ozbiljnu prijetnju sluhu (1).

#### 1.7.6 PROBLEMI U GOVORU

Rascjep usne i nepca obično uzrokuje četiri problema s govorom. Problemi pri izgovoru konsonantnih zvukova (*p, b, t, d, h i g*) su najčešći nalaz. Ti zvukovi su nužni za razvoj ranog vokabulara, zbog toga dobar zvučni izgovor nedostaje sve do trenutka zatvaranja nepca. Također je normalno prisutna hipernazalnost kod pacijenata s rascjepom mekog nepca te ostaje sve do kirurške korekcije. Malformacija zuba, malokluzija i nenormalno postavljanje jezika se mogu razviti prije zatvaranje nepca što stvara problem artikulacije. Također problemi sa sluhom značajno doprinose mnogim govornim poremećajima. Govor nastaje kada zrak koji izlazi iz pluća prolazi između glasnica i ulazi u usnu šupljinu. Položaj jezika, usana, donje čeljusti i mekog nepca proizvodi zvuk govora. Tvrdo nepce dijeli nosnu od usne šupljine, a meko nepce se podiže tijekom stvaranja govora, sprječavajući izlaženje zraka kroz nos. Kod CP-a nije očuvan taj mehanizam što uzrokuje konstantni izlazak zraka kroz nosnu šupljinu i rezultira hipernazalnim govorom. Kirurškim korigiranjem mekog nepca najčešće se ne uspije ostvariti taj mehanizam te su zbog toga potrebni sekundarni postupci (1).

#### 1.7.7 PRIDRUŽENE ANOMALIJE

Dijete rođeno s orofacijalnim rascjepom ima 20 puta veće mogućnosti da ima drugu urođenu anomaliju. Od djece koja imaju uz orofacijalni rascjep drugu anomaliju, 38% ima izolirani CP, a 21% CL s ili bez CP-a. U cjelokupnoj populaciji zahvaćenoj s orofacijalnim rascjepom 30% ih ima drugu anomaliju (10% ima urođenu srčanu bolest, a 10% imaju nekakav stupanj mentalne retardacije) (1).

## 1.8 LIJEČENJE

Rehabilitacijom orofacijalnih rascjepa bave se timovi sastavljeni od kirurga, pedijatra, ortodonta, logopeda, audiologa, stomatologa, psihologa i socijalnog radnika. Bolji rezultati se postižu integriranim liječenjem nego pojedinačno planiranim. Liječenjem rascjepa nastoji se ispraviti rascjepom promijenjeni anatomske odnos te uspostaviti normalna funkcija odvojenog tkiva i okolnih struktura. Članovi tima zajednički dogovaraju vrijeme operacije, način operacije i postoperativno praćenje. Važnost se predaje izgledu lica, vještini govora, maksilofacijalnom i dentookluzalnom razvoju, sluhu i psihosocijalnom statusu. Cilj liječenja je manje vidljiva malformacija u estetskom i funkcionalnom smislu (4).

Kada postoji rascjep alveolarnog grebena i nepca, s ortodontskom terapijom počinje se u prvim danima nakon rođenja. Prvi postupak je uzimanje otiska te izrada nepčane ploče koju dijete nosi do operativnog zatvaranja rascjepa. Pločica služi za stimuliranje normalnog rasta te dovođenja svih segmenata u optimalan odnos. U slučaju da su alveolarni segmenti razdvojeni više od 0,5 cm, nije dovoljno samo ortodontsko liječenje već i kirurška adhezija rascjepa. Operaciju treba izvesti s najvećom sigurnošću za dijete, kada se može očekivati kvalitetan rezultat i kada je najmanji rizik za kasniji poremećaj rasta. Približno se poštuje “pravilo desetke”, po kojem dijete mora imati najmanje 10 tjedana, hemoglobin iznad 100 g/L i težinu iznad 4,5 kg (10 funti) (2). Ne postoji univerzalna shema liječenja rascjepa. Različite bolnice slijede svoje specifične protokole liječenja. Liječenje rascjepa je iznimno zahtjevno te izazovno. (4).



**Slika 5.** Slika pacijentice sa sindromskim oblikom rascjepa kojoj je dijagnosticirana trisomija 10p uz bilateralni CLP. Prikazano je stanje u dobi od 5 mjeseci te stanje u dobi od 4 godine nakon niza operacijskih zahvata. Izvor: iz arhive Klinike za dječje bolesti, KBC Split (dobivena privola roditelja za objavu fotografija) (44).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj istraživanja je:

1. Utvrditi učestalost djece rođene s orofacijalnim rascjepom i liječene u KBC-u Split u devetnaestogodišnjem razdoblju.
2. Utvrditi distribuciju i učestalost ispitanika s orofacijalnim rascjepom prema spolu.
3. Klasificirati ispitanike s orofacijalnim rascjepom na sindromski i nesindromski tip rascjepa.
4. Klasificirati ispitanike prema zahvaćenoj orofacijalnoj regiji.
5. Usporediti sve dobivene podatke o učestalosti s podacima iz literature.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### 3.1 USTROJ ISTRAŽIVANJA

Provedeno je retrospektivno istraživanje u razdoblju od 01. siječnja 2000. do 31. prosinca 2018. godine.

### 3.2 ISPITANICI I METODE

Ispitivanje je provedeno na temelju prikupljenih podataka iz arhiva Odjela za neonatologiju i Klinike za dječje bolesti, Kliničkog bolničkog centra (KBC) Split. Za potrebe ovog retrospektivnog istraživanja analizirana je medicinska dokumentacija novorođenčadi rođene s orofacijalnim rascjepom hospitalizirane na Odjelu za neonatologiju i liječene na Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 01. siječnja 2000. do 31. prosinca 2018. godine. Opći podatci svakog ispitanika uključuju: spol djeteta i jednu od sljedećih dijagnoza: *cheiloschisis* (rascjep usne), *cheilognathopalatoschisis* (rascjep usne i nepca) te *palatoschisis* (rascjep nepca). Prikupljeni podatci obuhvatili su novorođenčad rođenu s orofacijalnim rascjepom kao samostalnom dijagnozom kao i one kod kojih je rascjep jedan od znakova malformacijskog sindroma.

Podatci o broju djece rođene u razdoblju od 2000. do 2018. godine u Splitskoj-dalmatinskoj županiji preuzeti su s web stranice Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske (45,46,47,48).

Prema podacima iz istraživanih medicinskih dokumentacija, ustanovljen je broj ispitanika s traženom dijagnozom. S obzirom na podatke Državnog zavoda za statistiku RH o broju rođenih, utvrđena je učestalost orofacijalnog rascjepa u navedenom razdoblju kao i za svaku pojedinu godinu.

Definiran je broj muških i ženskih ispitanika, pojava orofacijalnog rascjepa kao izolirane anomalije i u sklopu malformacijskog sindroma te je određena zahvaćenost orofacijalne regije (CL, CLP, CP). Opisani su sindromi koji su se pojavljivali zajedno s orofacijalnim rascjepom te je određena učestalost pojave sindroma s obzirom na zahvaćenost orofacijalne regije.



Na temelju prikupljenih podataka analizirana je učestalost pojave orofacijalnog rascjepa u sklopu malformacijskog sindroma kao i učestalost pojave muškog i ženskog spola s obzirom na zahvaćenost orofacijalne regije.

Prikupljeni podatci statistički su analizirani u programu Microsoft Excel (inačica Office 2007, Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD). Rezultati su prikazani tablično i grafički, a vrijednosti su izražene kao cijeli broj i postotak.

Istraživanje je provedeno u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata i Uredbom EU o zaštiti pojedinca u vezi s obradom osobnih podataka i slobodnom kretanju takvih podataka, te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije i pravilima Helsinške deklaracije i njenih revizija 1964. – 2013. (Klasa: 500-03/19-01/80, Ur.br. 2181-147-01/06/M.S.-19-2). U prilogu se nalazi odobrenje etičkog povjerenstva KBC-a Split za provedeno istraživanje.

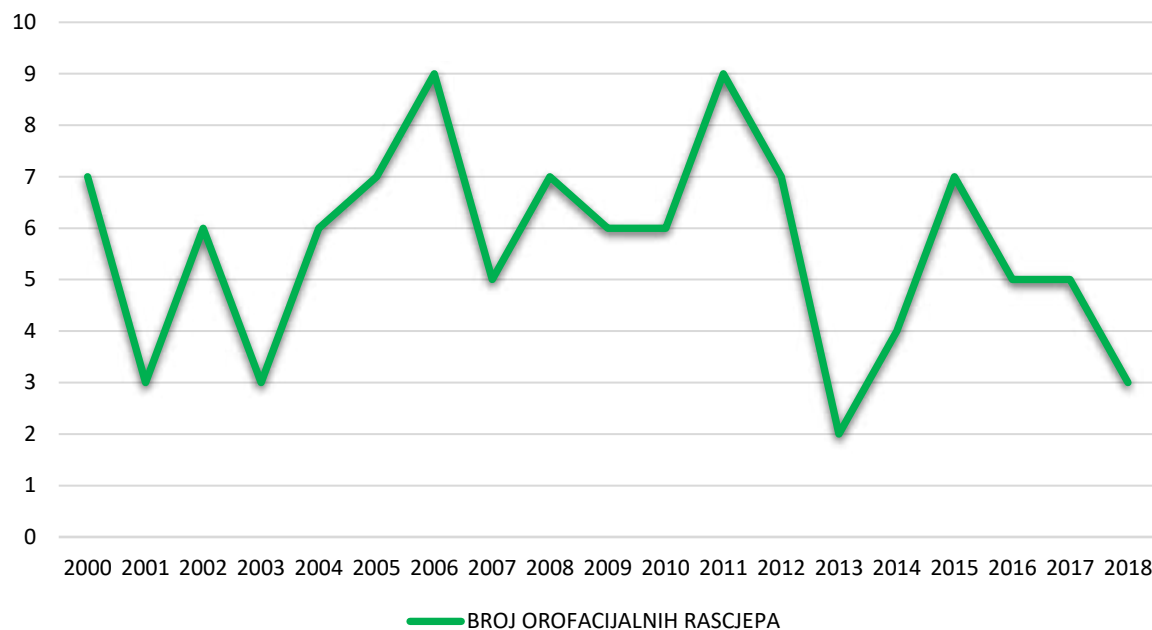
#### **4. REZULTATI**

Prema prikupljenim podacima iz medicinske dokumentacije ukupan broj djece rođene s orofacijalnim rascjepom i liječene u KBC-u Split u razdoblju od 01. siječnja 2000. do 31. prosinca 2018. godine iznosio je 107. Utvrdili smo učestalost ispitanika s orofacijalnim rascjepom prema ukupnom broju djece rođene u Splitsko-dalmatinskoj županiji u tom razdoblju i zaključili da iznosi 0,12%. U Tablici 1 prikazana je raspodjela djece rođene s orofacijalnim rascjepom po godinama.

	<b>Ukupan broj rođenih n</b>	<b>Broj rođenih s orofacijalnim rascjepom n (%)</b>
<b>2000.</b>	5238	7 (0,13)
<b>2001.</b>	4837	3 (0,06)
<b>2002.</b>	4768	6 (0,13)
<b>2003.</b>	4618	3 (0,06)
<b>2004.</b>	4983	6 (0,12)
<b>2005.</b>	4990	7 (0,14)
<b>2006.</b>	4921	9 (0,18)
<b>2007.</b>	4904	5 (0,10)
<b>2008.</b>	4929	7 (0,14)
<b>2009.</b>	4959	6 (0,12)
<b>2010.</b>	4974	6 (0,12)
<b>2011.</b>	<b>4622</b>	<b>9 (0,19)</b>
<b>2012.</b>	4740	7 (0,15)
<b>2013.</b>	<b>4326</b>	<b>2 (0,05)</b>
<b>2014.</b>	4330	4 (0,09)
<b>2015.</b>	4127	7 (0,17)
<b>2016.</b>	4159	5 (0,12)
<b>2017.</b>	4101	5 (0,12)
<b>2018.</b>	4287	3 (0,07)
<b>UKUPNO</b>	<b>88 813</b>	<b>107 (0,12)</b>

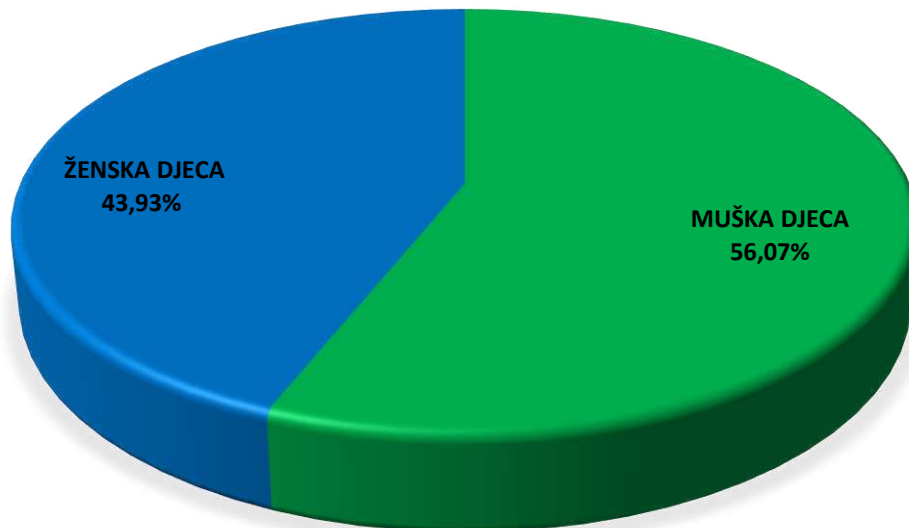
**Tablica 1.** Raspodjela broja i učestalosti ispitanika s orofacijalnim rascjepom rođenih i liječenih u KBC-u Split u razdoblju 2000. – 2018. godine.

Najveća učestalost zabilježena je u 2011. godini (n=9, 0,19%) dok je najmanja opažena u 2013. godini (n=2, 0,05%).



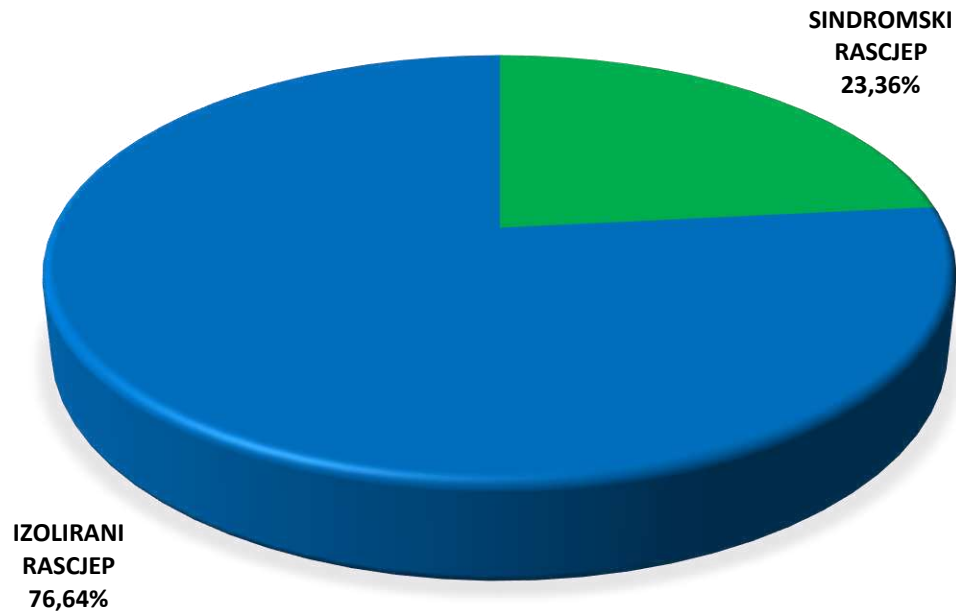
**Slika 6.** Prikaz broja djece rođene s orofacijalnim rascjepom po godinama u razdoblju 2000. – 2018. godine.

Raspodjela ispitanika po spolu pokazala je da je učestalost orofacijalnog rascjepa veća u ispitanika muškog spola (n=60, 56,07%).



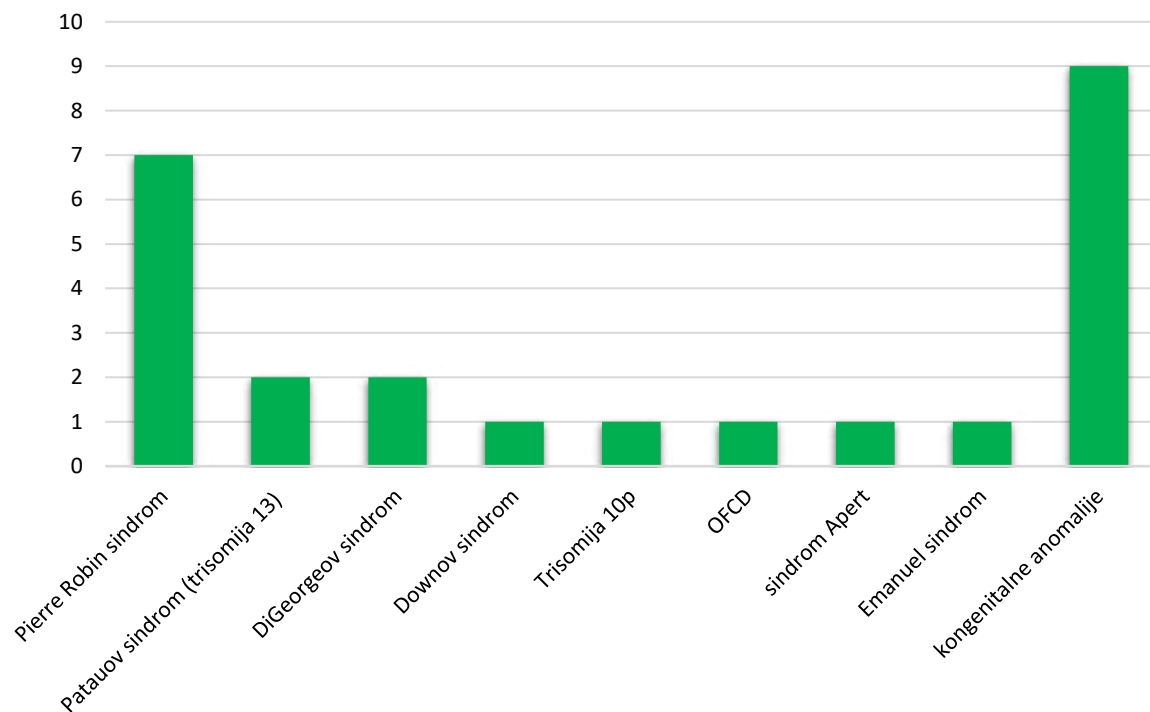
**Slika 7.** Raspodjela djece s orofacijalnim rascjepom rođene u razdoblju 2000. – 2018. godine u KBC-u Split prema spolu (n=107).

Orofacijalni rascjep kao izolirana anomalija pojavljuje se kod 82 odnosno 76,64% ispitanika dok se orofacijalni rascjep u sklopu nekog od sindroma pojavio kod 25 (23,36%) ispitanika.



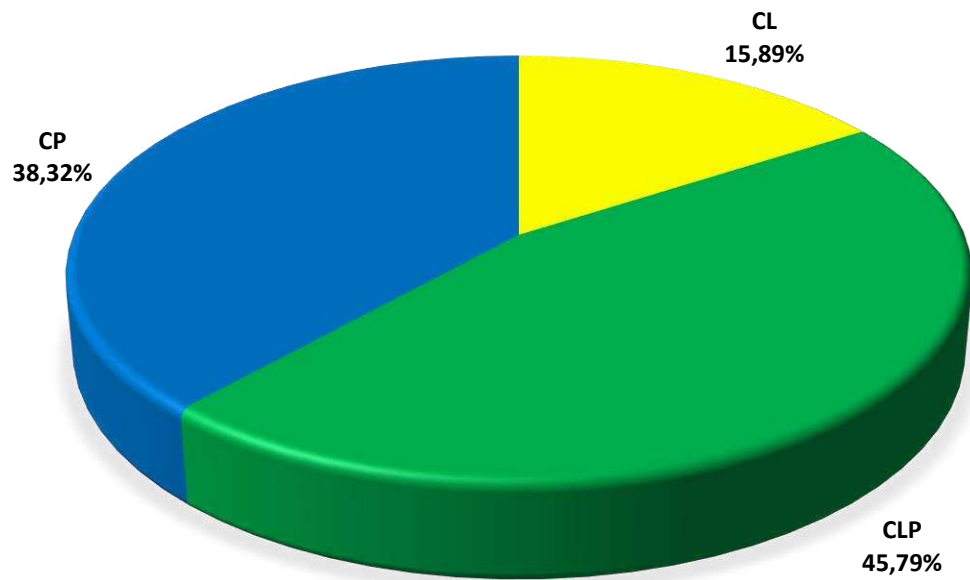
**Slika 8.** Raspodjela ispitanika s obzirom na pojavu orofacijalnog rascjepa kao izolirane anomalije i u sklopu nekog od sindroma 2000. – 2018. godine (n=107).

Na slici 9 prikazan je broj ispitanika s najučestalijim sindromima kod kojih je orofacijalni rascjep dio njihove kliničke slike. Od ukupno 25 djece sa sindromskim oblikom rascjepa, definitivna dijagnoza sindroma je postavljena kod njih 16. Orofacijalni rascjep najčešće se javljao u sklopu Pierre Robin sindroma (n=7). Ostali ispitanici sa sindromskim oblikom rascjepa imali su jedan od sljedećih sindroma: trisomija 10p, sindrom Apert, Patauov (trisomija 13), DiGeorgeov, okulofaciokardiodentalni, Downov i Emanuel sindrom. Preostalih 9 ispitanika, uz orofacijalni rascjep, imali su i pridružene dodatnu kongenitalnu anomaliju/anomalije, ali definitivna dijagnoza nekih od klinički poznatih sindroma nije bila definirana u dostupnoj medicinskoj dokumentaciji.



**Slika 9.** Raspodjela učestalosti ispitanika sa sindromskim oblikom orofacijalnog rascjepa (n=25)

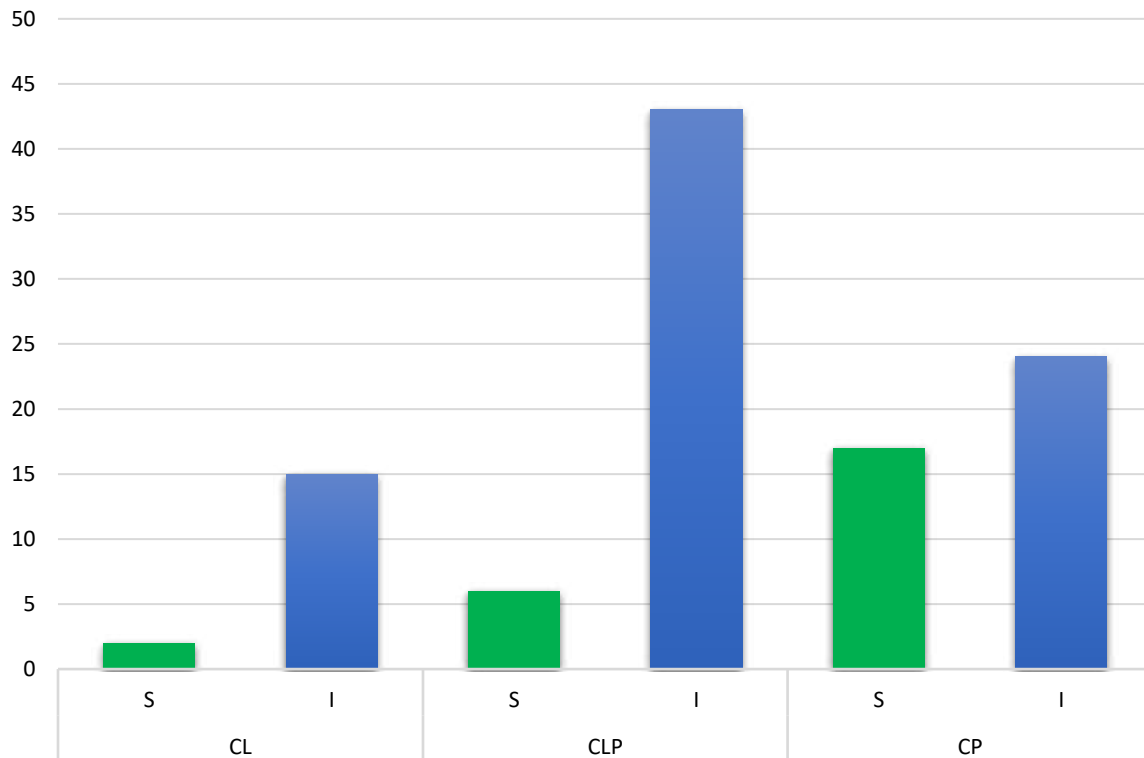
Kako je prikazano na slici 10, od sveukupnog broja ispitanika (n=107), gotovo polovici je dijagnosticiran CLP (45,79%). CP zahvatio je 38,32% djece, dok je 15,89% njih rođeno s CL.



**Slika 10.** Raspodjela ispitanika prema zahvaćenoj orofacijalnoj regiji (n=107).



Na slici 11 je prikazana raspodjela ispitanika s orofacijalnim rascjepom prema zahvaćenoj orofacijalnoj regiji s obzirom na izoliranu pojavu rascjepa (nesindromski) ili kao pojavu u sklopu nekog od sindroma (sindromski). Uočavamo da se svaki oblik rascjepa u većem broju pojavljuje kao izolirana anomalija. U najvećem broju slučajeva CP se pojavljuje u sklopu nekog od sindroma (n=17, 15,89%).



**Slika 11.** Raspodjela ispitanika s orofacijalnim rascjepom prema zahvaćenoj orofacijalnoj regiji te prema pojavi orofacijalnog rascjepa kod nesindromskih i sindromskih ispitanika (n=107)

spol	CL		CLP		CP		ukupno
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n (%)
<b>M</b>	7	6,54	30	<b>28,04</b>	23	<b>21,5</b>	<b>60 (56,07)</b>
<b>Ž</b>	10	<b>9,35</b>	19	17,76	18	16,82	47 (43,93)
	17	15,89	49	45,79	41	38,32	107 (100)

**Tablica 2.** Distribucija 107 ispitanika s orofacijalnim rascjepom prema spolu.

Među 107 ispitanika s orofacijalnim rascjepom učestaliji su ispitanici muškog spola (56,07%). Muški spol je također prevladavao u ispitanika s CLP (28,04%) i CP (21,5%) za razliku od CL koji je bio više zastupljen kod ženskog spola (9,35%).

spol	CL		CLP		CP		ukupno
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n (%)
<b>M</b>	7	8,54	28	<b>34,15</b>	13	<b>15,85</b>	<b>48 (58,54)</b>
<b>Ž</b>	8	<b>9,76</b>	15	18,29	11	13,41	34 (41,46)
	15	18,29	43	52,44	24	29,27	82 (100)

**Tablica 3.** Distribucija 82 ispitanika s nesindromskim oblikom orofacijalnog rascjepa prema spolu.

Među 82 ispitanika s nesindromskim oblikom orofacijalnog rascjepa učestaliji su ispitanici muškog spola (58,54%). S obzirom na zahvaćenu orofacijalnu regiju postajale su razlike učestalosti među spolovima. CL je bilo učestaliji u osoba ženskog (9,76%) naspram muškog spola (8,54%), CLP je bio učestaliji u muškog spola (34,15%) kao i CP (15,85%).

spol	CL		CLP		CP		ukupno
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n (%)
<b>M</b>	0	0	2	8	10	<b>40</b>	12 (48)
<b>Ž</b>	2	<b>8</b>	4	<b>16</b>	7	28	<b>13 (52)</b>
	2	8	6	24	17	68	25 (100)

**Tablica 4.** Distribucija 25 ispitanika sa sindromskim oblikom orofacijalnog rascjepa prema spolu.

Među 25 ispitanika sa sindromskim oblikom orofacijalnog rascjepa učestalost ženskog spola je bila nešto veća nego kod muškog. S obzirom na zahvaćenu orofacijalnu regiju postajale su razlike učestalosti među spolovima. CL je bilo učestaliji u osoba ženskog (8%) kao i CLP (16%) dok se CP pojavljuje češće kod ispitanika muškog spola (40%).

## **5. RASPRAVA**

U ovom istraživanju pokazali smo da je u devetnaestogodišnjem razdoblju (2000. – 2018. godine) u Splitsko-dalmatinskoj županiji rođeno 88 813 djece, a među njima dijagnosticirano je 107 orofacijalnih rascjepa. Izračunali smo da je učestalost orofacijalnog rascjepa u tom razdoblju 0,12% što se podudara s podacima iz globalnog registra za kraniofacijalne anomalije Svjetske zdravstvene organizacije u kojem učestalost istog iznosi 0,14% (32). Učestalost orofacijalnog rascjepa dobivena ovom studijom od 0,12% ili 12,05 na 10 000 rođenih podudara se s procijenjenom prevalencijom orofacijalnih rascjepa u Europi koja se kreće se od 13,17 do 13,45 na 10 000 rođenih i prevalencijom orofacijalnog rascjepa u gradu Zagrebu za isto razdoblje (33).

Međunarodni podaci prikupljeni iz 57 matičnih knjiga za razdoblje 1993. – 1998. govore da učestalost djece s CL s ili bez CP-a varira između 3,4 – 22 na 10 000 rođenih, a još veće varijacije učestalosti pronađene su kod izoliranog CP-a 1,3 – 25,3 na 10 000 rođenih. Prevalencija CL s ili bez CP je visoka u dijelovima Latinske Amerike i Azije (Kina, Japan), a niska u Izraelu, Južnoj Africi i južnoj Europi. Prevalencija izoliranog CP je visoka u Kanadi i dijelovima sjeverne Europe, dok je niska u dijelovima Latinske Amerike i Južne Afrike (32). Naši podaci dobiveni provedenim istraživanjem u Splitsko-dalmatinskoj županiji u razdoblju 2000. – 2018. pokazali su da je učestalost CL s ili bez CP-a 7,43 na 10 000 rođenih što se podudara s istraživanjima provedenima na Europskoj razini (7,76 na 10 000) i gradu Zagrebu (7,91 na 10 000) u istom razdoblju. Provedenim istraživanjem dokazali smo da je učestalost izoliranog CP-a 4,62 na 10 000 rođenih što je veoma slično podacima provedenim na Europskoj razini (5,53 na 10 000) odnosno u gradu Zagrebu (5,57 na 10 000) u istom razdoblju (33).

Istraživanjima diljem svijeta dobiveni su varijabilni podaci o učestalosti orofacijalnog rascjepa koja varira s obzirom na etničku skupinu, spol i oblik rascjepa. Podaci govore da se CL s ili bez CP češće javlja u muškoj populaciji, a izolirani CP u ženskoj (32). Naši podaci također pokazuju prevalenciju muškog spola koja iznosi 56,07% što je najbliže istraživanju provedenom u Jordanu gdje je prevalencija muškog spola iznosila 55% (49).

Poznato je da na omjer spolova utječe veličina rascjepa, broj zahvaćene braće i sestara u obitelji, etničko podrijetlo, dob oca, kao i prisutnost drugih kongenitalnih anomalija (31,32). Poznato je da se CL s ili bez CP češće javlja kod muškog spola, a izolirani CP ženskog (32). Naše istraživanje potvrdilo je veću pojavnost CL s ili bez CP kod muške djece dok je CP također bio učestaliji kod muške djece za razliku od navedenog istraživanja. Moguće je da na naše podatke o omjeru spolova utječe ograničenost naše studije: mali broj ispitanika i

nedostatni podaci o veličini rascjepa, broju zahvaćene braće i sestara u obitelji s rascjepom i dob oca.

Zahvaćenost muškog spola se smanjuje kod CL s ili bez CP kada su prisutne i druge anomalije što se pokazalo i u našem istraživanju (32). Učestalost ispitanika muškog spola kod nesindromskih oblika CL s ili bez CP je 42,68%, dok se ta učestalost smanjuje na 8% kod sindromskih oblika rascjepa. Učestalost ispitanika ženskog spola prevladavala je kod sindromskog oblika CL s ili bez CP (24%).

Orofacijalni rascjepi često su povezani s kongenitalnim anomalijama drugih organskih sustava. Međunarodna organizacija IPDTC (The International Perinatal Database of Typical Orofacial Clefts) prikupljanjem podataka 54 međunarodna registra u 30 zemalja uz pomoć EUROCAT organizacije u Europi, NBDPN u Sjedinjenim Američkim državama i ICBDSR koja djeluje širom svijeta provela je istraživanje o učestalosti orofacijalnog rascjepa. Jedan od dobivenih rezultata pokazao je da se izolirani rascjep pojavljuje u 76,8%, a rascjep u sklopu sindroma u 23,2% slučajeva (50). Naše istraživanje također je pokazalo da se orofacijalni rascjep kao izolirana anomalija (n=82, 76,64%) pojavljuje češće nego u sklopu sindroma što je u skladu s podacima iz literature.

Prisutnost kongenitalnih anomalija drugih organskih sustava potiče detaljan klinički pregled što dovodi do otkrivanja blažih oblika rascjepa nepca. U jednom istraživanju koje je provedeno u Europi na 4000 pojedinaca u 55% slučajeva pronađeno je da se CP pojavljuje kao izolirana anomalija, 18% je bio udružen s drugim kongenitalnim anomalijama, dok je u 27% bio dio prepoznatih sindroma (41). Prema našem istraživanju CP pojavio se kao izolirana anomalija u 58,54% slučajeva, 12,19% je bilo zabilježeno s drugim anomalijama, dok je 29,27% dio prepoznatih sindroma što se slaže s gore navedenim istraživanjem (41). Udio pojedinaca s orofacijalnim rascjepom s dodatnim kongenitalnim anomalijama uvelike varira između studija, ali općenito se čini da su učestaliji kod ljudi s CP (31).

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je kod 25 ispitanika (23,2%) pojava rascjepa dio kliničke slike jednog od poznatih sindroma ili je udružen s drugim kongenitalnim anomalijama. Među njima najbrojniji su bili ispitanici s klinički prepoznatim Pierre Robin sindromom (n=7, 28%) koji je povezan s pojavom CP. Osim Pierre Robin sindroma, po 2 ispitanika imala su DiGeorge-ov i Patau-ov sindrom (8%), dok je trisomija 10p, OFCD, sindrom Apert, Down i Emanuel sindrom zahvatio po jednog ispitanika (4%). Preostalih 9 odnosno 36% ispitanika, uz orofacijalni rascjep, imali su pridružene kongenitalne anomalije,

ali definitivna dijagnoza klinički poznatog sindroma nije bila definirana u dostupnoj medicinskoj dokumentaciji. Osim kod Pierre Robin sindroma, CP pronašli smo i kod OFCD, DiGeorge, Down i Emanuel sindroma te sindroma Apert, dok smo CLP dijagnosticirali kod svih ispitanika s Patau sindromom te u sklopu trisomije 10p. Naši podaci slažu se s podacima ostalih istraživanja o pojavnosti ovih sindroma kod orofacijalnih rascjepa (51).

Glavni nedostatak ovog istraživanja je mali broj ispitanika jer je istraživanje uključivalo pacijente jednog kliničkog bolničkog centra. Isto tako, nedostatak istraživanja je manjak medicinske dokumentacije ispitanika koji su rođeni, ali nisu liječeni u KBC-u Split. O njima ne postoje podatci koji određuju ili isključuju jedan od sindroma.

S obzirom na dobivene rezultate, ovim istraživanjem je postavljen temelj za buduća istraživanja. Daljnje istraživanje bi moglo uključivati analizu dentalnog statusa te pojavu dentalnih anomalija kod osoba kojima je dijagnosticiran orofacijalni rascjep jer pacijenti s orofacijalnim rascjepom zahtjevaju dugogodišnje liječenje stomatologa, pedodonta i protetičara u svrhu poboljšanja oralnog zdravlja, a s time i kvalitete života.

Isto tako, mogao bi se razmotriti utjecaj dobi roditelja ili životnih navika majke (pušenje, način života, lijekovi) na pojavu orofacijalnog rascjepa. U obzir bi se mogle uzeti i medicinske anamneze članova obitelji kako bi se ispitao genetski utjecaj na nastanak rascjepa.

## **6. ZAKLJUČAK**



Na temelju rezultata provedenog presječnog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- U razdoblju od 01. siječnja 2000. do 31. prosinca 2018. godine u Splitsko-dalmatinskoj županiji rođeno je 88 813 djece od čega je njih 107 (0,12%) rođeno s orofacijalnim rascjepom;
- Najviše djece s rascjepom se rodilo 2011. godine (n=9, 0,19%);
- Učestalost orofacijalnog rascjepa bila je češća u djece muškog spola (n=60, 56,07%);
- Orofacijalni rascjep pojavio se kao izolirana anomalija u njih 82 (76,64%), a u sklopu malformacijskog sindroma u njih 25 (23,36%). Najčešći sindrom u sklopu kojeg se pojavio rascjep je bio Pierre Robin sindrom (n=7, 28%);
- U gotovo polovici ispitanika dijagnosticiran je CLP (45,79%), njih 38,32% CP dok je kod njih 15,89% dijagnosticiran CL;
- CLP i CP se češće pojavljivao u ispitanika muškog spola (28,04% i 21,50%), dok se CL češće pojavljivao kod ispitanika ženskog spola (9,35%).
- Svi oblici orofacijalnog rascjepa pojavljuju se češće kao izolirana anomalija. S obzirom na zahvaćenost orofacijalne regije, CLP se u najvećem broju pojavljuje kao nesindromski oblik rascjepa (n=43, 52,44%), a CP u sklopu malformacijskog sindroma (n=17, 15,89%);
- Navedeni podaci se podudaraju s podacima iz literature

## **7. LITERATURA**

1. Hupp J, Tucker M, Ellis E. Contemporary oral and maxillofacial surgery. 5th ed. Mosby Elsevier.
2. Bagatin M, Virag M. Maksilofacijalna kirurgija. Zagreb: Školska knjiga; 1991.
3. Sadler T. Langmanova medicinska embriologija. 10. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2009.
4. Meurman J, Murtomaa H, Le Bell Y, Scully C, Autti H. Dentalni mamut. Hansa Book, EU; 2018.
5. Allori AC, Mulliken JB, Meara JG, Shusterman S, Marcus JR. Classification of Cleft Lip/Palate: Then and Now. Cleft Palate Craniofac J. [Internet]. 2017 [citirano 5. srpnja 2019.] Dostupno na:  
[https://www.researchgate.net/publication/281540973\\_Classification\\_of\\_Cleft\\_LipPalate\\_The\\_n\\_and\\_Now](https://www.researchgate.net/publication/281540973_Classification_of_Cleft_LipPalate_The_n_and_Now)
6. Wilkins-Haug L. Etiology, prenatal diagnosis, obstetrical management, and recurrence of orofacial clefts. [Internet]. 2019 [citirano 7. srpnja 2019.] Dostupno na:  
<https://www.uptodate.com/contents/etiology-prenatal-diagnosis-obstetric-management-and-recurrence-of-cleft-lip-and-or-palate>
7. Berkowitz S. Cleft lip and palate. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
8. Birnbaum S, Ludwig KU, Reutter H, Herms S, Steffens M, Rubini M, et al. Key susceptibility locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on chromosome 8q24. Nat Genet. 2009;41:473-7. doi: 10.1038/ng.333.
9. Marazita ML, Murray JC, Lidral AC, Arcos-Burgos M, Cooper ME, Goldstein T, et al. Meta-analysis of 13 genome scans reveals multiple cleft lip/palate genes with novel loci on 9q21 and 2q32-35. Am J Hum Genet. 2004;75:161-73.
10. Marazita ML. The evolution of human genetic studies of cleft lip and cleft palate. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2012;13:263-83. doi: 10.1146/annurev-genom-090711-163729
11. Little J, Bryan E. Congenital anomalies in twins. Semin Perinatol. 1986;10:50-64.
12. Zuccherro TM, Cooper ME, Maher BS, Daack-Hirsch S, Nepomuceno B, Ribeiro L, et al. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. N Engl J Med. 2004;351: 769-80.
13. Rizos M, Spyropoulos MN. Van der Woude syndrome: a review. Cardinal signs, epidemiology, associated features, differential diagnosis, expressivity, genetic counselling and treatment. Eur J Orthod. 2004;26:17-24.

14. Mangold E, Ludwig KU, Birnbaum S, Baluardo C, Ferrian M, Herms S, et al. Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Nat Genet.* 2010;42:24-6. doi: 10.1038/ng.506.
15. Leslie EJ, Mancuso JL, Schutte BC, Cooper ME, Durda KM, L'Heureux J, et al. Search for genetic modifiers of IRF6 and genotype-phenotype correlations in Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:2535-44. doi: 10.1002/ajmg.a.36133.
16. Luijsterburg AJ, Rozendaal AM, Vermeij-Keers C. Classifying common oral clefts: a new approach after descriptive registration. *Cleft Palate Craniofac J.* 2014;51:381-91. doi: 10.1597/12-088.
17. Gomez-Ospina N, Bernstein JA. Clinical, cytogenetic, and molecular outcomes in a series of 66 patients with Pierre Robin sequence and literature review: 22q11.2 deletion is less common than other chromosomal anomalies. *Am J Med Genet A.* 2016 Apr;170A(4):870-80. doi: 10.1002/ajmg.a.37538. Epub 2016 Jan 12.
18. Acke FR, Dhooge IJ, Malfait F, De Leenheer EM. Hearing impairment in Stickler syndrome: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:84. doi: 10.1186/1750-1172-7-84.
19. Little J, Bryan E. Congenital anomalies in twins. *Semin Perinatol.* 1986;10:50-64.
20. Horowitz SL, Chabora AJ. A translation of Christopher Jacob Trew's article, "Observations presenting examples of missing palate. 1757. *Cleft Palate Craniofac J.* 1993 Nov;30(6):593-4.
21. Angulo-Castro E, Acosta-Alfaro LF, Guadron-Llanos AM, Canizalez-Román A, Gonzalez-Ibarra F, Osuna-Ramírez I, et al. Maternal Risk Factors Associated with the Development of Cleft Lip and Cleft Palate in Mexico: A Case-Control Study. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2017 Jul;29(93):189-195.
22. Hermann NV, Darvann TA, Munch A, Kreiborg S. Parental age in relation to the severity of cleft lip and/or palate. *Orthod Craniofac Res.* 2018 Nov;21(4):236-241. doi: 10.1111/ocr.12241. Epub 2018 Sep 6.
23. Martelli DR, Coletta RD, Oliveira EA, Swerts MS, Rodrigues LA, Oliveira MC, et al. Association between maternal smoking, gender, and cleft lip and palate. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015 Sep-Oct;81(5):514-9. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.07.011. Epub 2015 Jul 22.

24. Khoury MJ, Gomez-Farias M, Mulinare J. Does maternal cigarette smoking during pregnancy cause cleft lip and palate in offspring? *Am J Dis Child*. 1989 Mar;143(3):333-7.
25. Shaw GM, Wasserman CR, Lammer EJ, O'Malley CD, Murray JC, Basart AM, et al. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants. *Am J Hum Genet*. 1996;58:551-61.
26. Grewal J, Carmichael SL, Ma C, Lammer EJ, Shaw GM. Maternal periconceptional smoking and alcohol consumption and risk for select congenital anomalies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008 Jul;82(7):519-26. doi: 10.1002/bdra.20461.
27. Millacura N, Pardo R, Cifuentes L, Suazo J. Effects of folic acid fortification on orofacial clefts prevalence: a meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2017 Aug;20(12):2260-2268. doi: 10.1017/S1368980017000878. Epub 2017 May 23.
28. Hozyasz K, Chełchowska M, Surowiec Z. Plasma vitamin A in mothers of children with orofacial clefts. *Ginekol Pol*. 2004 Feb;75(2):139-44.
29. Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C, Lammer EJ, Rasmussen SA, Werler MM, et al. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100:499-506. doi: 10.1002/bdra.23248.
30. Habib Z. Factors determining occurrence of cleft lip and cleft palate. *Surg Gynecol Obstet*. 1978 Jan;146(1):105-10.
31. Mossey PA, Little J. Epidemiology of oral clefts: an international perspective. In: Wyszynski DF, ed. *Cleft lip and palate: from origins to treatment*. New York: Oxford University Press, 2002: 127–58.
32. Mossey P, Castillia E. *Global registry and database on craniofacial anomalies*. Geneva: World Health Organization, 2003.
33. EUROCAT. Number of cases, prevalence per 10,000 births and proportion of Oro-facial clefts for all full registries from 2000 – 2018. [Internet] Dostupno na: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence>
34. Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR, Tolarová MM. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California, 1983–1992. *Am J Med Genet* 1998; 79: 42–47.

35. Leck I, Lancashire RJ. Birth prevalence of malformations in members of different ethnic groups and in the off spring of matings between them in Birmingham, England. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49: 171–79.
36. Ching GH, Chung CS. A genetic study of cleft lip and palate in Hawaii: I. Interracial crosses. *Am J Hum Genet* 1974; 26: 162–76.
37. Fujino H, Tanaka K, Sanui Y. Genetic studies of cleft lips and cleft palate based on 2828 Japanese cases. *Kyushu J Med Sci* 1963; 14: 317–31.
38. Fogh-Andersen P. Inheritance of harelip and cleft palate. Copenhagen: Munksgaard, 1942.
39. Niswander JD, MacLean CJ, Chung CS, Dronamraju K. Sex ratio and cleft lip with or without cleft palate. *Lancet* 1972; 2: 858–60.
40. Rittler M, Lopez-Camelo J, Castilla EE. Sex ratio and associated risk factors for 50 congenital anomaly types: clues for causal heterogeneity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70: 13–19.
41. Calzolari E, Bianchi F, Rubini M, Ritvanen A, Neville AJ, EUROCAT working group. Epidemiology of cleft palate in Europe: implications for genetic research. *Cleft Palate Craniofac J* 2004; 41: 244–49.
42. Calzolari E, Pierini A, Astolfi G, Bianchi F, Neville AJ, Rivieri F. Associated anomalies in multi-malformed infants with cleft lip and palate: an epidemiological study of nearly 6 million births in 23 EUROCAT registries. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 528–37.
43. Clark JD, Mossey PA, Sharp L, Little J. Socio-economic status and orofacial clefts in Scotland, 1989 to 1998. *Cleft Palate Craniofac J* 2003; 40: 481–85
44. Lozić B, Culić V, Lasan R, Tomasović M, Samija RK, Zemunik T. Complete trisomy 10p resulting from an extra stable telocentric chromosome. *Am J Med Genet A*. 2012 Jul;158A(7):1778-81. doi: 10.1002/ajmg.a.35384. Epub 2012 May 24.
45. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske [Internet]. Zagreb: Prirodno kretanje stanovništva republike hrvatske u 2003.; [citirano 15. listopada 2019.] Dostupno na: <https://www.dzs.hr/Hrv/publication/2004/7-1-1h2004.htm>

46. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske [Internet]. Zagreb: Prirodno kretanje stanovništva republike hrvatske u 2008.; [citirano 15. listopada 2019.] Dostupno na: [https://www.dzs.hr/Hrv/publication/2009/7-1-1\\_1h2009.htm](https://www.dzs.hr/Hrv/publication/2009/7-1-1_1h2009.htm)
47. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske [Internet]. Zagreb: Prirodno kretanje stanovništva republike hrvatske u 2013.; [citirano 15. listopada 2019.] Dostupno na: [https://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/publication/2014/07-01-01\\_01\\_2014.htm](https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2014/07-01-01_01_2014.htm)
48. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske [Internet]. Zagreb: Prirodno kretanje stanovništva republike hrvatske u 2018.; [citirano 15. listopada 2019.] Dostupno na: [https://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/publication/2019/07-01-01\\_01\\_2019.htm](https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2019/07-01-01_01_2019.htm)
49. Al Omari F, Al-Omari IK. Cleft lip and palate in Jordan: birth prevalence rate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2004 Nov;41(6):609-12.
50. IPDTC Working Group. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC). *Cleft Palate Craniofac J.* 2011 Jan;48(1):66-81. doi: 10.1597/09-217. Epub 2010 Apr 6.
51. Jaruratanasirikul S, Chicharoen V, Chakranon M, Sriplung H, Limpitikul W, Dissaneevate P, et al. Population-Based Study of Prevalence of Cleft Lip/Palate in Southern Thailand. *Cleft Palate Craniofac J.* 2016 May;53(3):351-6. doi: 10.1597/14-259. Epub 2015 Sep 25.

## **8. SAŽETAK**



**CILJ:** Glavni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost djece rođene s orofacijalnim rascjepom u KBC-u Split u razdoblju 2000. – 2018. godine.

**MATERIJALI I METODE:** Retrospektivno je pregledana medicinska dokumentacija preuzeta je iz arhive Odjela za neonatologiju i Klinike za dječje bolesti, KBC-a Split. Uzeti su opći podatci svakog ispitanika s orofacijalnim rascjepom. Podatci su obrađeni s obzirom na spol, pojavu orofacijalnog rascjepa kao izolirane anomalije ili u sklopu malformacijskog sindroma te s obzirom na zahvaćenost orofacijalne regije.

**REZULTATI:** U devetnaestogodišnjem razdoblju 2000. – 2018. godine od ukupno 88 813 djece rođene u KBC-u Split kod njih 107 (0,12%) dijagnosticiran je orofacijalni rascjep. Među njima prevladavali su ispitanici muškog spola (56,07%). Orofacijalni rascjep se češće pojavio se kao izolirana anomalija (76,64%), nego u sklopu malformacijskog sindroma (23,36%). Najčešći sindrom u sklopu kojeg se pojavio rascjep je Pierre Robin sindrom. Najzastupljeniji oblik rascjepa s obzirom na zahvaćenost orofacijalne regije bio je CLP (45,79%).

**ZAKLJUČAK:** Naše istraživanje je pokazalo da se naši podaci o učestalosti orofacijalnog rascjepa podudaraju s podacima iz literature.

## **9. SUMMARY**

**AIM:** The aim of this research was to determine the prevalence of children born with an orofacial cleft at the University Hospital Split in the period from 2000 to 2018.

**METHODS:** Medical records have been taken from the archives of the Department of Neonatology and the Department of Pediatrics, University Hospital Split and analysed retrospectively. General information about each case with an orofacial cleft were taken. Obtained data were analysed by gender, occurrence of orofacial clefts as isolated anomalies, or within malformation syndrome, and by involvement of the orofacial region.

**RESULTS:** During the nineteen-year period from 2000 to 2018 out of the total of 88 813 children born at the University Hospital Split, 107 (0,12%) were diagnosed with an orofacial cleft. Highest prevalence was among males. The orofacial cleft appeared more often as an isolated anomaly (76,64%) and not within malformation syndrome (23,36%). The most common syndrome of the cleft was Pierre Robin syndrome. The most common type of cleft considering the involvement of the orofacial region was CLP (45,79%).

**CONCLUSION:** Our research has shown that our data on the prevalence of orofacial cleft overlap with previously published data in the literature.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Ime i prezime:** Ana Kliškinjić

**Datum rođenja:** 10.06.1994.

**Mjesto rođenja:** Split

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Šibenska 9, Split

**E-mail:** anakliškinjic@gmail.com

**Obrazovanje:**

- 2009.-2012. Opća gimnazija "Vladimir Nazor"

- 2013.-2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Dentalna medicina

**Strani jezici:**

- Engleski jezik

**Aktivnosti:**

- sudjelovanje u studentskoj udruzi "Zubolina "

## **11. PRILOG**

**KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT**  
**ETIČKO POVJERENSTVO**

Klasa: 500-03/19-01/80

Ur.br.: 2181-147-01/06/M.S.-19-2

Split, 30. 09. 2019. g.

**IZ V O D**  
**IZ ZAPISNIKA SA SJEDNICE ETIČKOG POVJERENSTVA KBC SPLIT**

**Doc.dr.sc. BERNARDA LOZIĆ** iz Klinike za dječje bolesti, u svojstvu mentora, uputila je Etičkom povjerenstvu zamolbu za odobrenje dijela istraživanja :

**„Učestalost orofacijalnih rascjepa u djece rođene u KBC SPLIT  
u razdoblju od 2000. do 2018.g.**

Istraživanje u svrhu izrade diplomskog rada, planira se provesti u Klinici za dječje bolesti i Odjelu za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porode KBC Split.

Zamolbi je priloženo kako slijedi :

- Zamolba za odobrenje provedbe istraživanja od 24. 09. 2019. s obrazloženjem Plana, ciljeva i metodologije istraživanja
- Podaci o suradnicima: **ANA KLIŠKINJIĆ**, stud. Medicinskog Fakulteta Split, smjer Dentalna medicina
- Suglasnost predstojnika Klinike za dječje bolesti i pročelnice Odjela za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porode KBC Split
- Izjava o povjerljivosti pri obradi podataka
- Obrazloženje troškova istraživanja : nema troškova za KBC Split.
- Planirano trajanje istraživanja : jedan mjesec - pregled dokumentacije

Nakon razmatranja zahtjeva, donijet je sljedeći

**Z a k l j u č a k**

Iz priložene dokumentacije razvidno je da je Plan istraživanja uskladen s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Uredbom 2016/679 EU o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka i slobodnom kretanju takvih podataka, te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije i njenih Revizija (WMA 1964.-2013.).

PREDSJEDNIK ETIČKOG POVJERENSTVA  
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT:  
PROF. DR. SC. MARIJAN SARAGA

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT  
Etičko povjerenstvo