Procjena auksoloških parametara novorođenčadi s Down sindromom

Kalajžić, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:812519

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Petra Kalajžić

PROCJENA AUKSOLOŠKIH PARAMETARA NOVOROĐENČADI S DOWN SINDROMOM

Diplomski rad

Akademska godina: 2017. / 2018.

Mentor: doc.dr.sc. Martina Šunj

Split, srpanj 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Petra Kalajžić

PROCJENA AUKSOLOŠKIH PARAMETARA NOVOROĐENČADI S DOWN SINDROMOM

Diplomski rad

Akademska godina: 2017. / 2018.

Mentor: doc.dr.sc. Martina Šunj

Split, srpanj 2018.

SADRŽAJ

1. UVOD.....1

1.1. NORMALNI FETALNI RAST.....2

1.1.1. Čimbenici normalnog fetalnog rasta.....2

1.1.2. Praćenje rasta fetusa.....3

1.2. PERCENTILNE KRIVULJE.....4

1.2.1. Povijesni razvoj percentilnih krivulja.....4

1.2.2. Kriteriji za izradu percentilnih krivulja.....4

1.2.3. Hrvatske percentilne krivulje.....5

1.3. HUMANI KARIOTIP.....7

1.3.1. Normalni humani kariotip.....7

1.3.2. Brojčani kromosomski poremećaji.....7

1.4. SINDROM DOWN.....8

1.4.1. Citogenetika.....8

1.4.2. Klinička slika.....9

1.4.3. Mogućnosti antenatalnog prepoznavanja sindroma Down.....9

1.4.3.1. Ultrazvučni biljezi sindroma Down.....10

1.4.3.2. Biokemijski biljezi sindroma Down.....11

1.4.3.3. Integrirani test.....13

1.4.3.4. Konačna dijagnoza.....14

1.4.4. Percentilne krivulje za djecu s Down sindromom.....16

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE.....18

2.1. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....19

2.2. HIPOTEZE.....19

3. ISPITANICI I POSTUPCI……20

3.1. ISPITANICI……..……..……..……21

3.2. POSTUPCI……..……..……21

3.3. STATISTIČKA ANALIZA……..……...22

4. REZULTATI……...23

5. RASPRAVA……28

6. ZAKLJUČCI……...43

7. POPIS CITIRANE LITERATURE……..45

8. SAŽETAK……49

9. SUMMARY……..……52

10. ŽIVOTOPIS……..……55

Zahvaljujem mentorici, doc. dr. sc. Martini Šunj, na pristupačnosti, uloženom trudu i savjetima prilikom izrade ovoga rada. Veliko hvala i doc. dr. sc. Slavici Kozini na dostupnosti podataka i spremnosti pomoći.

Hvala obitelji i prijateljima na ljubavi, potpori i razumijevanju kojima su me pratili na životnom i intelektualnom putu.

Najveće hvala suprugu Marku na veličanstvenoj ljubavi koju mi pruža, na zaštiti te na potpori u svim životnim trenutcima.

Najslađe hvala mojoj prekrasnoj kćeri Doris, koja je najljepše što nam se dogodilo i koja mi je najveća motivacija. Hvala ti što si dobra i poslušna kćer i što si slušala sate i sate mojih uspavanki na temu farmakologije, pa nadalje. Ostani uvijek takva, jedinstvena.

Roni, nadam se da bi bio ponosan.

1. UVOD

1.1. NORMALNI FETALNI RAST

Svaki ljudski život započinje oplođenom jajnom stanicom. Za vrijeme prenatalnog rasta tjelesna masa fetusa od oplođene jajne stanice do samog porođaja povećava se oko šest milijardi puta, pa je tako prenatalno razdoblje ujedno i razdoblje najintenzivnijeg rasta čovjeka. Prosječni dnevni prirast tjelesne mase ljudskog fetusa tijekom trudnoće iznosi 12,5 g. Ipak, porast tjelesne mase fetusa kroz trudnoću nije ujednačen. Najintenzivniji rast odvija se u zadnjem tromjesečju kada fetus ostvaruje preko dvije trećine svog ukupnog rasta. Međutim, relativno povećanje tjelesne mase, kao i rast fetusa u duljinu, razmjerno je veće u ranom razdoblju trudnoće. Oko 28. tjedna počinje razdoblje maksimalnog fetalnog rasta. Rast je linearan, a iznosi oko 30 g na dan. Nakon 34. tjedna trudnoće prestaje proliferacija stanica posteljice, a nakon 36. tjedna započinju regresivne promjene posteljice. Kao posljedica navedenih promjena u posteljici, a s time i smanjene dostupnosti hranjivih tvari, počinje nakon 38. tjedna fiziološko usporavanje fetalnog rasta (1).

1.1.1. Čimbenici normalnog fetalnog rasta

Fetalni rast ovisi o mnogobrojnim čimbenicima. Većina je njih patološka i susreće se u nefiziološkim uvjetima, međutim određeni čimbenici fetalnog rasta su fiziološki. Neki autori čimbenike normalnog rasta dijele na genetske čimbenike (genetski potencijal za rast) i stečenu potporu za rast. Potencijal za rast po Gruenwaldu je nasljedni, intrinzični ili je posljedica nepovoljnih okolišnih uvjeta na embrionalno tkivo, kao što su virusne infekcije i zračenje. Uvjetovan je genetski i podržan fetalnom endokrinom regulacijom, dok potporu za rast čini transplacentarni dotok hranjivih tvari. Jedan od najvažnijih genetskih čimbenika je etnicitet majke, a drugi lako uočljiv genetski čimbenik je spol. Činjenicu da muški fetusi rastu brže i dostižu u prosjeku veću porođajnu masu od ženskih fetusa neki tumače utjecajem Y kromosoma, drugi djelovanjem regulatora majke, a treći pak smatraju da se radi o jače izraženom antigenom djelovanju između majke i muškog ploda. Hormoni, pak, imaju izrazito važnu ulogu kako u postnatalnom, tako i u prenatalnom rastu. Humani korionski gonadotropin nedvojbeno je važan za rast i razvoj embrija u prvom tromjesečju. Također, inzulin i somatomedin su dva hormona za koja postoje nepobitni dokazi da imaju veliku važnost u

prenatalnom rastu. Vrijednost inzulina u fetalnom rastu vidljiva je i kroz tumačenje Pedersonove teorije o patofiziološkim procesima u dijabetičnih trudnica. Naime, povećana koncentracija glukoze u krvi dovest će do povećane razine glukoze u fetusa, što za posljedicu ima fetalnu hiperinzulinemiju. Fetalna hiperinzulinemija, pak, uzrokuje povećanje glikogena i masnog tkiva u fetusa te posljedični makrosomni rast. S druge strane, koncentracija somatomedina značajno je niža u serumu i u plodovoj vodi fetusa s intrauterinim zastojem rasta. Od dobro istraženih okolišnih čimbenika koji utječu na normalan rast fetusa svakako treba spomenuti nadmorsku visinu. Njen utjecaj očituje se kroz smanjeni parcijalni tlak kisika na većim nadmorskim visinama, što će posljedično uzrokovati smanjenu potporu za rast (1).

1.1.2. Praćenje rasta fetusa

Danas osnovu praćenja rasta fetusa čini ultrazvučna biometrija. Ultrazvučne vrijednosti koje upućuju na rast fetusa uspoređuju se sa standardnim percentilnim krivuljama prilagođenima za populaciju, paritet i spol fetusa. Kako bi se mogla napraviti kvalitetna ultrazvučna biometrija, potrebno je što točnije odrediti gestacijsku dob, kao i posjedovati standardizirane referentne percentilne krivulje za ispitivanu populaciju. Ukoliko postoje referentne krivulje, gestacijsku je dob najtočnije odrediti ultrazvučnom biometrijom u prvom tromjesečju, dok su biološke varijacije male, kao i određivanjem vrijednosti humanog korionskog gonadotropina. U prvom tromjesečju, u sklopu ultrazvučne biometrije, određuje se veličina gestacijske vrećice, zatim žumanjčane vrećice, te udaljenost tjeme-zadak, a u sklopu ranog probira na kromosomske anomalije i nuhalni nabor. U drugom i trećem tromjesečju određuje se biparijetalni promjer, opseg glavice, opseg abdomena i duljina femura. Na osnovi tih mjerenja, računalnom obradom dobiva se procjena fetalne tjelesne mase. U sklopu ultrazvučne biometrije može se procijeniti i količina plodove vode (1).

Nakon porođaja rutinski se vrše mjerenja auksoloških parametara, a koji uključuju porođajnu masu, duljinu te opseg glave. Porođajna masa je prva masa novorođenčeta izmjerena unutar prvog sata nakon porođaja, prije pojave postnatalnog gubitka na tjelesnoj masi. Mjerenje porođajne duljine izvodi se neposredno nakon rođenja ili unutar prvih 48-72 sata, pri čemu se mjeri udaljenost tjeme-peta s potpuno ekstendiranim nožicama novorođenčeta. U sklopu detaljnijih antropoloških istraživanja vrši se i mjerenje frontookcipitalnog opsega glavice novorođenčeta (1).

1.2. PERCENTILNE KRIVULJE

Percentilne krivulje slikovito prikazuju rast fetusa u odnosu na gestacijsku dob, tako što na apscisi pokazuju gestacijsku dob, a na ordinati porođajnu masu. Percentilne vrijednosti mogu se prikazati i tablično, pri čemu se uglavnom navode rubne percentile 5., 10. te 90. i 95., te središnja 50. percentila. Podatci o tjelesnoj masi do 20. tjedna gestacije dobiveni su od plodova pobačenih zbog medicinskih indikacija u kojima se nije očekivao intrauterini zastoj rasta. Prave vjerodostojne percentilne krivulje fetalnog rasta moguće je dobiti tek nakon 22. tjedna gestacije, a nakon 32. tjedna podatci o tjelesnoj masi fetusa znatno su precizniji (1).

1.2.1. Povijesni razvoj percentilnih krivulja

Prve krivulje rasta djece predstavio je u kasnom 18. stoljeću De Montbeillard. Ideju stavljanja antropometrijskih mjera djece u tablice dobio je zapisujući mjere vlastitog sina svakih šest mjeseci. Potom je George Buffon navedene podatke publicirao u Histoire Naturelle. Prvi dijagram rasta objavio je Bowditch 1891. godine opisujući rast u djece iz Massachusettsa. Godine 1962. Tanner je objavio rad o utjecaju puberteta na rast djece, uz pripadajuće krivulje rasta visine. Tablice rasta mnogo su unaprijeđene u zadnjih 200 godina i predstavljaju impresivnu sintezu antropometrije, statističkog pregleda i projektiranja grafikona (2).

1.2.2. Kriteriji za izradu percentilnih krivulja

Pri konstrukciji krivulja rasta uvijek postoji više kriterija, koji su uglavnom jednoglasno prihvaćeni. U izračun se uzimaju samo živorođena djeca, jer su mrtvorođena, posebice ona macerirana, lakša od normale. Uzimaju se samo jednoplodove trudnoće, jer su djeca višeplodovih trudnoća, nakon 34–36 tjedana, lakša od normale. Uzorak se mora sastojati od iste etničke skupine, jer je među rasama znatna razlika težine novorođenčadi. Postoji razlika intrauterinog rasta prema spolu djeteta i prema rodnosti majke. Muška su djeca oko 150 grama teža od ženske, a djeca drugorotkinja i višerotkinja oko 100–150 grama teža od one prvorotkinja. Zato za svako novorođenče valja prosuditi njegovu težinu s obzirom na rodnost

majke i spol djeteta, odnosno, pri izradi krivulje izraditi posebne centilne vrijednosti. Pretile žene i visoke žene rađaju težu djecu od mršavih i niskih. Razlika je veća između pretilih i mršavih (oko 350 grama), nego između visokih i niskih (oko 150 grama). Nadalje, analizirani perinatalni uzorak mora biti dovoljno velik. Nije računarski problem za donošenu i terminsku djecu, jer je njih oko ili blizu 95%, već je problem s nedonošenom djecom, jer je njih oko 6–7%. Kad se ona raspodijele u četiri skupine (po rodnosti i spolu) te po tjednima trudnoće, ostaje ih premalo za izračun srednjih vrijednosti i standardnih devijacija, odnosno medijane vrijednosti i centila. Zato gotovo svi autori jednoj ili dvije godine redovitog rodilišnog zbroja dodaju nedonošenu djecu iz više ili mnogo godina. Opće prihvaćeni uvjet je da se uvrštavaju žene s pravilnim menstruacijskim ciklusima i s poznatim datumom zadnje menstruacije. U rodilišnim analizama traži se i ultrazvučna potvrda dobi trudnoće. Sve krivulje rasta izbacuju djecu s vidljivima manama razvoja, te onu s trisomijom 18 i Turnerovim sindromom. Većina autora isključuje (makrosomnu) djecu majki dijabetičarki, a neki autori ih smatraju normalnom varijacijom pa ih uključuju. Neki autori isključuju djecu s jakom pothranjenošću, s toksemijom trudnoće ili djecu majki s endokrinim bolestima, konzumacijom alkohola i pušenjem. Krivulje se izražavaju kao medijane vrijednosti i centile (–5, –10, –25, 50, +75, +90, +95), a neke imaju i popratne srednje vrijednosti sa standardnim devijacijama: ±1 i ±2 SD (3).

1.2.3. Hrvatske percentilne krivulje

U hrvatskom pučanstvu do sada su učinjene četiri krivulje fetalnog rasta. Najstarija je ona Dražančić, Pevec-Stupar i Kern. Obuhvaća djecu 5025 rodilja iz jednoplodovih, živorođenih trudnoća u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a u Zagrebu iz 1982. godine. Isključena su mrtvorođena djeca, djeca s krupnim manama razvoja, djeca iz višeplodovih trudnoća te djeca majki s nepoznatim datumom zadnje menstruacije. Nisu isključena djeca majki s hipertenzijom, preeklampsijom, usporenim rastom i dijabetes melitusom. Budući da je bio premalen uzorak nedonošene djece, posebice one male dobi trudnoće, toj kohorti su dodana nedonošena djeca iz 1980. i 1981. godine, tako da je ukupni broj novorođenčadi bio 5692. Na kraju trudnoće, svako je dijete dobilo konačnu procjenu dobi trudnoće, a na temelju trajanja amenoreje, ispravka dobi pregledom ultrazvukom u drugom tromjesečju trudnoće te neonatološke procjene zrelosti. Dob trudnoće izražena je u tekućim tjednima. Druga po redoslijedu je krivulja rasta Ivane Kolčić i sur., a za 37 djece rodilja iz iste Klinike, rođene

2001. godine, kojima su dodata nedonošena djeca (28–36 tjedana) iz 2000., 2002. i 2003. godine. Ukupno je istraženo 4252 novorođenčadi, samo iz Zagreba i Zagrebačke županije. Isključni su kriteriji bili isti kao u radu Dražančića i sur., a dob trudnoće izražena u tekućim tjednima. Treća po redoslijedu je krivulja Roje, Tadin, Marušić i sur. Uzorak su bila novorođenčad 16563 majki iz jednoplodovih trudnoća, koje su rodile s 22 do 42 navršena tjedna trudnoće iz 2001.–2003. godine, zatim sva nedonoščad iz prethodnog petnaestogodišnjeg razdoblja (1986.–2000.) te još 775 nedonoščadi mlađe od 33 tjedna iz 1975.–1985. godine. Isključni kriteriji bili su isti kao u dvije ranije spomenute krivulje. Vrijednosti su iskazane u navršenim tjednima trudnoće. Četvrta po redu je krivulja Igora Prpića i sur. Analizirane su centilne vrijednosti 19996 novorođenčadi rođene u desetogodišnjem razdoblju (1996.–2005. godina). Isključena su mrtvorođena djeca, ona s malformacijama, djeca majki s nesigurnim trajanjem trudnoće i majki s kroničnim bolestima (hipertenzija, endokrine bolesti, maligne bolesti) te djeca majki koje su tijekom trudnoće konzumirale alkohol, psihoaktivne droge i pušile. Isključena su i djeca u kojih je postojala razlika veća od dva tjedna prema nalazu ultrazvučne biometrije ili neonatološke procjene zrelosti. Tim je isključivanjem prvotni uzorak od 29121 novorođenčeta smanjen na 19996 novorođenčadi. Dob trudnoće je data u navršenim tjednima (3).

U četiri krivulje fetalnog rasta iz hrvatskih rodilišta vrlo su male razlike medijanih (50-centilnih) vrijednosti u 40. tjednu trudnoće, s tendencijom nešto teže djece u Rijeci i Splitu. U dijagramima rasta za svu novorođenčad u Zagrebu (1982) i Rijeci, ucrtane krivulje za 50. centilu prate od 29. tjedna jedna drugu. 10-centilne vrijednosti su do 37. tjedna u Rijeci nešto niže. U muške djece prvorotkinja sve četiri krivulje 50-centilnih vrijednosti prate jedna drugu, a među 10-centilnim vrijednostima ima razlika (3).

U radu Roje i sur. ishodi su prikazani u tablicama centilnih vrijednosti porodnih težina i duljina novorođenčadi u Klinici prema navršenim gestacijskim tjednima, paritetu majki i spolu novorođenčadi. Ocjenjivanjem 4471 novorođenčadi po novim i postojećim standardima dobivena je statistički različita distribucija fetalnog rasta (hipotrofičnost, eutrofičnost i hipertrofičnost) u ukupnoj populaciji te posebno za nedonoščad i donošenu novorođenčad (4). Spomenuti rad prikazuje izrazito neslaganje točnosti dijagnoze fetalne hipotrofije novorođenčadi splitskog rodilišta uporabom zagrebačkih standarada i novih splitskih standarada: u nedonošene novorođenčadi je po zagrebačkoj krivulji bilo 21,6% djece maleno za gestacijsku dob, što je vrlo visoki postotak, a po splitskoj krivulji 10,3% (3).

1.3. HUMANI KARIOTIP

1.3.1. Normalan humani kariotip

Set kromosoma koji pripada jednoj stanici naziva se kariotip, a normalan broj kromosoma za biološku vrstu nazivamo euploidijom. U čovjeka je to diploidan broj (2n = 46) kromosoma u somatskim stanicama i haploidan broj (n = 23) u zrelim gametama. U mejozi biparentalnih organizama dolazi do stvaranja gameta s reduciranim brojem kromosoma. U čovjeka su to spermiji i jajne stanice s 23 kromosoma (1n). Denverska konferencija održana 1960. godine dala je prvu standardnu nomenklaturu za humane mitotičke kromosome. Kromosomi su podijeljeni u skupine označene od slova A do G. Svaki se kromosomski par može odrediti na osnovi veličine, oblika i uzorka pruganja dobivenoga određenim postupcima bojenja kromosoma, kao što su bojenje kvinakrinom te bojenje po Giemsi. Pri opisu kromosomskih abnormalnosti, najprije se stavlja ukupan kromosomski broj, iza kojega slijedi oznaka spolnih kromosoma, a zatim slijede simboli koji opisuju kromosomske abnormalnosti (5).

1.3.2. Brojčani kromosomski poremećaji

Promjene u broju kromosoma često uzrokuju fenotipske promjene, a čak i male promjene u jednome dijelu kromosoma mogu imati veliki učinak na fenotip. Organizmi koji nose prekobrojni cijeli set kromosoma poliploidni su, a razina poliploidije određena je brojem ispred oznake za haploidni osnovni set kromosoma (n). Aneuploidija, pak, jest manjak ili višak pojedinog kromosoma, što dovodi do genetske neravnoteže. Razlika između aneuploidije i poliploidije jest u tome da se aneuploidija odnosi na numeričku promjenu u dijelu genoma, obično samo na jednome kromosomu, dok se poliploidija odnosi na numeričku promjenu cijelog seta kromosoma. Gubitak jednog ili više kromosoma naziva se hipoploidija, višak jednog ili više kromosoma jest hiperploidija, a promijenjen broj kromosoma nazivamo heteroploidijom. Nepravilna dijeljenja kromosoma u mejozi ljudi zbivaju se u parova kromosoma autosoma i gonosoma. Autosomne se nepravilnosti pojavljuju najčešće kao

trisomije kromosoma 21, 18 i 13. U pobačenih zametaka i plodova dosad su nađene sve vrste trisomija, osim kromosoma 1 (5).

1.4. SINDROM DOWN

Sindrom Down (trisomija 21) najučestaliji je poremećaj u broju kromosoma i jedan od najčešćih uzroka mentalne retardacije u djece (6). Ukupna prevalencija ovog sindroma u Republici Hrvatskoj jest 7,01 na 10 000 poroda, dok je prevalencija živorođene djece sa sindromom Down 6,49 na 10 000 poroda. Navedeni rezultati prikazani su u studiji Glivetić i sur. iz 2015. godine, a koja se temeljila na hrvatskim podatcima iz vremenskog razdoblja od 2009. do 2012. godine (7).

1.4.1. Citogenetika

Citogenetski razlikujemo tri tipa sindroma: 1. klasični tip, 2. mozaički tip, 3. translokacijski tip (8).

U 92% slučajeva posrijedi je klasični (regularni) tip sindroma i dijete tada u svim svojim stanicama ima trisomiju 21. Razlog nastanka je nerazdvajanje kromosoma 21 u mejozi zametnih prastanica. Navedeno se nerazdvajanje mnogo češće događa u stanicama majke, u čak 90% slučajeva, dok se nerazdvajanje u zametnim prastanicama oca događa u preostalih 10% slučajeva. Iz toga proistječe da 90% djece s regularnim tipom sindroma Down ima dva majčina i jedan očev kromosom. Manji postotak djece, njih oko 3%, ima kromosomski mozaik, odnosno miksoplodiju. Jedna loza njihovih stanica, naime, ima trisomiju 21, dok je druga loza euploidna. U ovog tipa sindroma nerazdvajanje kromosoma nastaje u prvim mitozama tijekom razmnožavanja stanica zigote, dakle nakon koncepcije. Preostalih 5% djece sa sindromom Down ima translokacijski tip. Ta djeca imaju normalan broj kromosoma u svojim stanicama, ali imaju višak kromosomske mase i to zbog procesa nebalansirane translokacije. Pritom postoje dvije mogućnosti s različitim prognostičkim značenjem. Prva je mogućnost da je dijete naslijedilo od jednog roditelja, a koji je mirni nositelj balansirane translokacije, translocirani kromosom s viškom kromosomskog materijala. Stoga je u ovom primjeru povećan rizik od

pojave daljnjih slučajeva ovoga sindroma u braće i sestara. Druga je mogućnost da roditelji imaju u potpunosti normalan kariogram te je posrijedi nova pojava translokacije u gametama jednog od roditelja, a koju je dijete naslijedilo u nebalansiranom obliku (9).

Kritično područje za sindrom Down (engl. *Down Syndrome Critical Region - DSCR*) nalazi se na dugom kraku kromosoma 21 (21q22.3). Unutar tog područja nalaze se razni geni koji u triplikatu uzrokuju promjene tipične za sindrom - karakteristične fenotipske promjene lica, srčane greške, mentalnu retardaciju te promjene na mozgu (8).

1.4.2. Klinička slika

Klinička je slika djeteta s Down sindromom tipična. Glava je smanjena opsega, a zatiljak je plosnat. Oči su koso položene i široko razmaknute (hipertelorizam), na medijalnom očnom kutu postoji nabor kože, epikantus, a uz obod šarenice bijele Brushfieldove pjege. Nos i usta su maleni, uške su malene i loše su oblikovane. Šake su široke i kratke s kratkim prstima, a česta je i klinodaktilija. Zglobovi su hiperfleksibilni, a muskulatura je hipotonična. Oko 40% djece ima prirođenu srčanu manu, od čega su najčešći defekti septuma. Česte su stenoza i atrezija probavnog sustava, aganglioza crijeva, a malo češće nego u općoj populaciji akutna leukemija i smanjena otpornost prema infekcijama. Dječaci su poslije puberteta neplodni, djevojčice mogu zanijeti i iznijeti dijete. U odrasloj dobi česta je pojava Alzheimerove bolesti, a prognoza trajanja života u prosjeku je smanjena na polovicu (9).

1.4.3. Mogućnosti antenatalnog prepoznavanja sindroma Down

Učestalost sindroma Down je oko 1:700 živorođenih obaju spolova, a povisuje se s dobi majke. Učestalost bi bila značajno veća, no 8-29% trudnoća s trisomijom 21 spontano se pobaci ili plod intrauterino umre, a sve češće se antenatalno prepozna i elektivno pobaci. Opstetričar mora čim prije posumnjati na Down sindrom neinvazivnim probirom, a to je moguće već od 11. tjedna trudnoće na osnovi ultrazvučnih nalaza i biokemijskih testova (10).

Budući da je ovaj sindrom itekako učestao u općoj populaciji, nametnula se potreba prosijavanja prije primjene potencijalno opasnih invazivnih zahvata uzorkovanja fetalnih i/ili

placentnih stanica, poglavito u mlađih trudnica. U populaciji mlađih žena rizik invazivnog zahvata, naime, veći je od rizika rođenja djeteta s Down sindromom (6).

Opisani su brojni ultrazvučni i biokemijski biljezi trisomije 21, a na temelju kojih se danas koriste metode probira na ovaj sindrom. Ultrazvučne metode probira na sindrom Down uključuju evaluaciju nuhalnog nabora, nosne kosti i protoka u duktusu venozusu. Međutim, otkriveni ultrazvučni biljezi ne postavljaju dijagnozu kromosomopatije, već daju informaciju koja usmjerava daljnji protokol (10).

1.4.3.1. Ultrazvučni biljezi sindroma Down

Najvažnijim ultrazvučnim biljegom prvog tromjesečja smatra se nuhalni nabor, a mjeri se između 10. i 13. tjedna gestacije. Nuhalni nabor (zadebljanje, prosvjetljenje) podrazumijeva nagomilavanje tekućine u nuhalnom području, što se ultrazvučno prikazuje kao hipoehogeno područje smješteno u medijalnoj liniji vrata, između kože i kralježnice. Patofiziološki uzrok nastanka nuhalnog nabora najčešće je poremećaj limfne drenaže, ali može nastati i zbog kongestije uslijed srčane greške ili nekog hematološkog poremećaja. Tijekom prvog tromjesečja nuhalni se nabor može naći i u kromosomski normalnih fetusa, a njegov nestanak tijekom drugog tromjesečja nije siguran pokazatelj normalnog kromosomskog statusa. Nuhalni nabor mjeri se u sagitalnoj ravnini, te njegovo mjerenje značajno ovisi o ultrasoničaru. Preporučuje se veličinu nuhalnog zadebljanja mjeriti u odnosu na udaljenost tjeme – trtica, a ne u odnosu na gestacijsku dob. Navedeno, naime, u obzir uzima biološku varijaciju veličine embrija, te isključuje mogućnost pogrješke zbog amenoreje ili pogrješno procijenjene gestacijske dobi (10).

Ultrazvučnim pregledom nosne kosti, pak, utvrđuje se njeno postojanje, budući da se njeno odsustvo povezuje s povećanim rizikom za Down sindrom. Nosna kost, naime, nedostaje u 70% plodova s ovim sindromom (10).

Promjene protoka u duktusu venozusu (DV) povezuju se u brojnim studijama s kromosomopatijama. U tim se slučajevima doplerskim mjerenjima umjesto bifazičnog pulsatilnog protoka, nađe unatražni protok. Protok kroz DV doplerom se prikazuje kao karakteristična krivulja, gdje prvi val predstavlja sistolu desnog ventrikula, drugi dijastolu

ventrikula, a treći sistolu desnog atrija. Unatražni protok ili izostanak dijastoličkog protoka predstavljaju patološki nalaz (10).

Ultrazvučnim metodama probira u drugom tromjesečju želimo prikazati neke od fenotipskih značajki plodova s ovim sindromom, kao što su: ravan profil, NN ≥ 6 mm (u poprečnom presjeku u visini malog mozga), cistični higrom vrata, kratki femur i humerus, hipoplastična srednja falanga malog prsta, klinodaktilija petog prsta, brahicefalija, blaža hidronefroza, kratki vrat, nisko postavljene uške, srčane greške, hiperehogeni fokusi u fetalnom srcu, duodenalna atrezija, ehogeni želudac i crijeva, traheo-ezofagealna fistula, intrauterini zastoj u rastu i fetalni hidrops. Prisutnost više od jednoga biljega znatno doprinosi stopi otkrivanja, što se naziva kumulativnim rizikom (10).

1.4.3.2. Biokemijski biljezi sindroma Down

Biokemijski biljezi sindroma Down u majčinome krvotoku jesu biljezi fetoplacentnog odjeljka. Funkcija fetalnih tkiva koje stvaraju i/ili metaboliziraju biomolekule koje prelaze placentnu barijeru može se neinvazivno procijeniti biokemijskom analizom majčine krvi (6).

Serumski biljezi koji se koriste kao biokemijske metode probira Down sindroma u prvom tromjesečju su slobodna β-podjedinica humanog korionskog gonadotropina (slobodni β-hCG) i protein svojstven trudnoći A (PAPP-A). Posteljica nastaje iz oplođene jajne stanice te je na jednak način promijenjena aneuploidnim brojem kromosoma kao i fetus. Iako ni jedan od proteina koji stvaraju stanice posteljice nije kodiran na kromosomu 21, čini se da je u vezi s njim ekspresija gena za α-hCG i β-hCG podjedinice na kromosomima 6 i 19. Stanice trofoblasta s trisomijom 21. kromosoma sadržavaju više mRNA specifičnih za α-lance i β-lance hCG-a u odnosu prema sinciciotrofoblastu euploidnog broja kromosoma tijekom kultivacije *in vitro*. Posteljica može utjecati na razinu biokemijskih biljega i zbog selektivne propusnosti koja je promijenjena u aneuploidnoj trudnoći (6). Koncentracija slobodnog β-hCG dva puta je viša, a PAPP-A je 2,5 puta niža u trudnoći sa sindromom Down nego pri urednoj trudnoći. Kako slobodni β-hCG nije značajno povišen do 12. tjedna, a određivanje PAPP-A gubi svoju vrijednost iza 13. tjedna, u biokemijskom probiru prvog tromjesečja važna je točna procjena gestacije i vremena za uzimanje uzorka seruma (10).

Serumski biljezi koji se koriste kao biokemijske metode probira Down sindroma u drugom tromjesečju su α-fetoprotein (AFP), humani korionski gonadotropin (hCG), nekonjugirani estriol (nE3) i inhibin A (InhA). AFP je onkofetalni protein koji se normalno ne stvara u zdravih osoba, ali ga u velikoj količini, tijekom prvog tromjesečja, stvara žumanjčana vreća, a u drugom i trećem tromjesečju fetalna jetra. Stvaranje ovog malog proteina koji prolazi kroz posteljicu nadzire gen na 4. kromosomu. U majčinoj krvi razina AFP-a raste do 32. tjedna, a potom opada, dok se povišene vrijednosti nalaze kada je prolaz kroz posteljicu olakšan (poremećaj placentacije, smrt djeteta, abrupcija) i kada su fetalne kapilare u izravnom dodiru s plodovom vodom (npr. defekti neuralne cijevi ili trbušne stijenke). Niske vrijednosti AFP-a pokazatelji su kromosomske fetalne anomalije (trisomije 21, 13 i 18). Humani korionski gonadotropin je glikoprotein sastavljen od dviju podjedinica, α i β, a koje se sintetiziraju u stanicama sinciciotrofoblasta. Stanice posteljice otpuštaju dimerni oblik, tzv. intaktni, totalni hCG, i slobodne podjedinice. Ukupni β-hCG u trudnice koja nosi dijete sa sindromom Down dva i više puta premašuje medijane razine u euploidnim trudnoćama. Estriol, pak, količinski je dominantan estrogen u trudnoći i biljeg je funkcije fetalne nadbubrežne žlijezde i posteljice. Tijekom drugog tromjesečja, koncentracija estriola u krvotoku majke djeteta s Down sindromom niža je nego u euploidnim trudnoćama (10). Inhibini su glikoproteinski hormoni koji postoje u dvije forme, a to su inhibin A (InhA) i inhibin B (InhB). Putem negativne povratne sprege, inhibini utječu na sekreciju folikul-stimulirajućeg hormona (FSH) iz hipofize. Tijekom trudnoće, inhibin proizvodi žuto tijelo, a potom i posteljica. Inhibin A je predominantna molekula inhibina u majčinoj cirkulaciji od četvrtog tjedna gestacije. Iako točne biološke funkcije inhibina A u trudnoći još uvijek nisu u potpunosti jasne, nedavne studije pokazuju da bi inhibin A mogao biti bolji pokazatelj funkcije posteljice nego humani korionski gonadotropin, ponajprije zbog kraćeg poluživota. Moguće kliničke primjene za mjerenje inhibina A u ranoj trudnoći su predviđanje pobačaja, sindroma Down, preeklampsije i fetalnog zastoja rasta u prvom i/ili drugom tromjesečju trudnoće, prije početka kliničkih simptoma (11). Rezultati rada Aitken i sur. pokazuju da su u trudnica koje su nosile dijete s Down sindromom serumske koncentracije inhibina A bile 2,06 puta veće od medijane vrijednosti trudnica koje su nosile zdravo dijete ($P < 0.001$) (12).

Biološke i analitičke varijacije razine biljega u majčinu krvotoku uzrok su ograničene osjetljivosti i specifičnosti, odnosno pojave lažno negativnih i lažno pozitivnih ishoda probiranja. Biološki čimbenici varijacija su dob trudnice (rizik prema dobi jedna je od komponenti u probiru) te možebitni utjecaji na koncentraciju biljega u majčinu krvotoku, a to

su tjelesna masa, rasna i etnička pripadnost, višeplodna trudnoća, pušenje, kronične bolesti metabolizma te patološke promjene u trudnoći s euploidnim brojem kromosoma. S druge strane, potencijalne analitičke varijacije moguće su vezano za pripremu trudnice prije uzorkovanja, pohranu i transport uzorka, analitička svojstva imunokemijskih metoda te matematičke modele za izračun varijacija. Pogrješkama u izračunu rizika najčešće pridonosi netočno procijenjena gestacijska dob u trenutku uzorkovanja, budući da se koncentracija biljega fetoplacentnog odjeljka znatno mijenja u majčinoj krvi tijekom trudnoće (6).

Koncentracija biljega izmjerena u majčinu krvotoku dijeli se medijanom specifičnim za gestacijsku dob i kontrolne (euploidne) trudnoće. Dobivena MoM-vrijednost (engl. *Multiple of unaffected Median* – višekratnik kontrolnog medijana) za svaki biljeg podliježe normalnoj distribuciji i uvrštava se u formulu koja sadržava populacijske parametre vrijednosti biljega i koeficijente korelacije među njima. Dobivena MoM-vrijednost biljega unosi se u formulu dva puta: jednom koristeći se parametrima razdiobe biljega u kontrolnim trudnoćama, a drugi put koristeći se parametrima specifičnima za trudnoće s Down sindromom. Odnos tih dviju funkcija rabi se za modifikaciju rizika Down sindroma prema dobi trudnice, a što daje konačni rizik. Stoga na pouzdanost probiranja znatno utječe životna dob trudnice, ali i specifičnost kontrolnih medijana koji se rabe u izračunu za probiranu populaciju. Starije trudnice imaju veću vjerojatnost pozitivnog ishoda jer je i dobni rizik Down sindroma u njih veći (6).

1.4.3.3. Integrirani test

Opisani testovi probira koji se izvode u prvom i drugom tromjesečju imaju zavidnu stopu otkrivanja, ali problem je u razmjerno visokom postotku lažno pozitivnih nalaza, njih čak 5%. Naime, ovih 5% žena s urednim trudnoćama nepotrebno se podvrglo invazivnim dijagnostičkim postupcima. Upravo su zato rađena mnoga istraživanja kojima je cilj bio smanjenje broja lažno pozitivnih nalaza, a uz zadržavanje ili čak povećanje stope otkrivanja Down sindroma. Integrirani test je onaj u kojem se istodobno rabe parametri prvog i drugog tromjesečja u procjeni rizika za ovaj sindrom i on odgovara svim navedenim zahtjevima. Dakle, u sklopu integriranog testa, kao pokazatelj rizika za sindrom Down, rabi se šest markera: PAPP, AFP, uE, slobodni β-hCG i InhA te ultrazvučno mjerenje nuhalnog nabora (10). Stopa lažno pozitivnih nalaza pri integriranom testu jest 0,9% (13).

Zaključno, probir na sindrom Down je dobrovoljan i odluku treba prepustiti trudnici. Upravo je informiranje trudnice jedna od najvažnijih stavki, te ono mora biti pravodobno s jasnim i temeljitim informacijama. Posebnu pažnju zahtijeva tumačenje lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza. Vrijeme između pozitivnog testa probira i ishoda invazivne dijagnostičke pretrage mora biti što kraće (10).

1.4.3.4. Konačna dijagnoza

Konačna dijagnoza sindroma Down postavlja se uvidom u kariogram ploda i to invazivnom dijagnostikom: biopsijom korionskih resica (10. – 13. tjedan trudnoće), amniocentezom (15. – 20. tjedan trudnoće) ili kordocentezom (nakon 18. tjedna trudnoće) (10).

Biopsija korionskih resica dijagnostička je pretraga koja se može izvoditi transcervikalnim putem uz pomoć specijalnih katetera ili pak transabdominalnim putem, uz ultrazvučno navođenje. Zbog mogućnosti veće učestalosti malformacije udova, danas se zahvat uvijek izvodi nakon desetog tjedna trudnoće. Za transcervikalnu aspiraciju koriona rabe se Portex i Angiomed kateteri. Mikrobiologija rodnice mora biti uredna, kao i citološki nalaz. Nakon dezinfekcije rodnice, kateter se modificira prema sijelu korionskog tkiva te se, uz ultrazvučno navođenje, uvede do sredine tog tkiva, tada se izvadi aluminijski vodič i izravno se u kateter uvlači 10 do 20 mg korionskog tkiva u štrcaljku koja sadržava medij za kariotipizaciju. Materijal se pregleda pod stereomikroskopom te se pri negativnom nalazu aspiracija ponavlja još jednim uvođenjem Portex katetera u koriosko tkivo. Transabdominalna aspiracija izvodi se tako da se, nakon dezinfekcije prednje trbušne stijenke, spinalna igla od 16 do 20 G tehnikom slobodne ruke uz ultrazvučno navođenje uvodi u koriosko tkivo sprijeda ili straga. U štrcaljku se potom pod negativnim tlakom aspirira koriosko tkivo za daljnji dijagnostički postupak. U usporedbi s transcervikalnom aspiracijom, ova tehnika nosi niži rizik komplikacija, manje krvarenja i infekcija, ali se ovom tehnikom dobiva neznatno manja količina materijala za genetičke analize. Upravo zbog nižeg rizika komplikacija, danas svi centri u svijetu rabe uglavnom transabdominalnu aspiraciju korionskih resica, a samo pri stražnjem i niskom sijelu korionskog tkiva transcervikalnu aspiraciju korionskih resica. Nakon svakog učinjenog zahvata u Rh-D negativne trudnice daje se zaštita od 50 mikrograma anti-D-imunoglobulina da bi se prevenirala Rh-imunizacija. Za kariotipizaciju se upotrebljavaju tehnike kratkotrajne kariotipizacije u trajanju od tri dana i kultura korionskog tkiva u trajanju od sedam dana.

Problem je mozaicizam koji se susreće u 1 do 2% trudnoća, stoga se poslije mora učiniti amniocenteza ili kordocenteza da bi se isti potvrdio ili isključio (14).

Rana amniocenteza je najstarija i najčešće korištena invazivna metoda prenatalne dijagnostike. Najčešće se izvodi između 15. i 18. tjedna trudnoće, a ishod pretrage gotov je nakon dva do tri tjedna. Ako se učini rana amniocenteza od 12. do 14. tjedna trudnoće, tada je zbog većeg broja i vijabilnosti fetalnih stanica ishod obradbe moguće dobiti ranije, za sedam do deset dana, ali je viši rizik spontanih pobačaja nakon zahvata razlog zašto ta rana aspiracija plodove vode nije zamijenila klasičnu ranu amniocentezu. Amniocenteza se danas redovito radi uz ultrazvučno navođenje, slobodnom rukom ili vodenom iglom. Nažalost, navedenim se mjerama učestalost spontanih pobačaja nakon zahvata ne može smanjiti na manje od 0,5 do 1% (14). Iz plodove vode moguće je učiniti biokemijske, mikrobiološke, genetske i hormonske pretrage. Istraživanja se mogu obavljati iz stanica odbačenih od ploda, koje plivaju u plodovoj vodi ili iz same plodove vode (5).

Kordocenteza je perkutana aspiracija krvi pupkovine koja se može primijeniti za dobivanje krvi fetusa već od 12. tjedna gestacijske dobi do termina porođaja, ali se obično izvodi nakon 20. tjedna. Ova se metoda primjenjuje za kariotipizaciju fetusa ako smo zakasnili s metodama rane prenatalne dijagnostike ili smo u istih dobili nalaz mozaicizma. Kordocenteza se izvodi uz ultrazvučno navođenje kroz trbušnu stijenku trudnice, a operateri se najčešće koriste konveksnom ultrazvučnom sondom od 3,75 MHZ. Veličina i promjer igle odabiru se ovisno o dobi trudnoće, konstituciji majke te smještaju posteljice i pupkovine. Najčešće se rabe igle promjera 20 i 22 G, duljine 8 do 20 cm. Zahvat se izvodi na dva načina, tehnikom slobodne ruke, odnosno tehnikom navođene igle uz vodič na ultrazvučnom ekranu. Uglavnom se danas izvodi tehnikom slobodne ruke, a ona se može primijeniti na dva načina. U prvom su igla i sonda u rukama jednog porodničara koji sam izvodi tehniku kordocenteze, a u drugom jedan operater pridržava sondu, a drugi navodi iglu. Pri tehnici navođene igle upotrebljava se sonda s vodilicom za iglu, koja se uvodi prema ultrazvučnom biljegu na ultrazvučnom ekranu. Ultrazvučna sonda postavlja se na dezinficiran trbuh trudnice blizu mjesta predviđena za ulazak sonde. Kut sonde jednom se rukom fiksira tako da vidno polje pokriva planiranu putanju igle od njezina prolaska kroz majčinu kožu do krvnih žila pupkovine, dok se drugom rukom slobodno navodi igla. Najčešće se kordocenteza izvodi tako da se igla uvodi transplacentno ili transamnijski na 1 do 2 cm od insercije pupkovine, a to smanjuje mogućnost kontaminacije fetalne krvi plodovom vodom. Na iglu se priključi heparinizirana štrcaljka volumena 1 mL i polako aspirira uzorak fetalne krvi. Velike štrcaljke mogu izazvati veći negativni tlak koji

uzrokuje kolaps umbilikalne vene. Identifikacija krvne žile (vena/arterija) provodi se obojenim doplerom, odnosno uštrcavanjem 0,2 mL 0,9% otopine NaCl, te ultrazvučnim praćenjem pojave turbulencije. Ovisno o gestacijskoj dobi i indikaciji, aspirira se 2 do 3 mL fetalne krvi u heparinizirani štrcaljku za genetičke i druge analize. Zatim se igla izvadi jednim potezom, te se kontrolira duljina krvarenja i prati fetalna srčana akcija, odnosno fetalni protoci obojenim doplerom. Fetalno krvarenje iz mjesta punkcije obično je kratko, a Whartonova sluz ima hemostatičke sposobnosti koje sprječavaju jače fetalno krvarenje. Na mjestu uboda mogu nastati mali hematomi, a naknadno dolazi do njihove resorpcije. U Rh-negativnih trudnica uz ciljane pretrage odredi se i Rh-faktor ploda, tako da se rutinsko davanje Rho D imunoglobulina daje samo trudnicama s Rh-pozitivnim plodovima. Najčešće komplikacije kordocenteze jesu fetalna bradikardija i krvarenje iz mjesta punkcije. Mogućnost fetalne bradikardije višestruko je povećana kad se punktira arterija, s obzirom na venu, tako da punkcija umbilikalne arterije pet do deset puta povećava rizik navedene komplikacije. Rizik fetalne bradikardije viši je u hipoksičnih fetusa te je veći u djece s intrauterinim zastojem rasta. Fetalne su bradikardije, u pravilu, reverzibilne, a ako su protrahirane, nužno je učiniti hitan carski rez (14).

1.4.4. Percentilne krivulje za djecu s Down sindromom

Rast i razvoj djece s Down sindromom itekako se razlikuje od onog zdrave djece. Djeca sa sindromom Down imaju nižu porođajnu masu od zdrave djece i rastu sporije od njih, tako da je nizak rast jedan od glavnih vanjskih obilježja zahvaćene djece. Dapače, usporavanje rasta očituje se već prenatalno. Nakon rođenja, pak, brzina se rasta najviše smanjuje između šestog mjeseca i treće godine života. Rast u visinu pokazao se dobrim indikatorom zdravlja u djetinjstvu, a budući da se rast i konačna visina djece s Down sindromom razlikuju od onih zdrave djece, standardne tablice i krivulje rasta ne bi se trebale koristiti u praćenju djece s tim sindromom (15).

Do sada, razvijeno je nekoliko različitih krivulja rasta specifičnih za djecu s Down sindromom. Navedene krivulje odnose se na švedsku, američku, talijansku, njemačku, nizozemsku, irsku, englesku, francusku, tursku, arapsku, egipatsku, kinesku, japansku i brazilsku populaciju djece sa sindromom Down. Svaka od njih ističe razlike djece s Down sindromom u odnosu na zdravu djecu i stoga važnost razvijanja daljnjih krivulja rasta na nacionalnim razinama (15-34).

Studije su pokazale da su krivulje rasta specifično usmjerene na djecu sa sindromom Down izvrstan alat probira i daju mogućnost procjene rasta i nutritivnog statusa te djece (16). Težnja istraživača jest kreirati „normalni uzorak rasta" koji će biti koristan u procjeni djece s Down sindromom te koji će omogućiti što ranije otkrivanje patoloških stanja koja mogu utjecati na rast (17).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE

2.1. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Prikazati vrijednosti auksoloških parametara novorođenčadi s Down sindromom rođene u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split u vremenskom razdoblju od 1990. do 2015. godine.

2. Usporediti vrijednosti auksoloških parametara novorođenčadi s Down sindromom u ovom istraživanju s onima zdrave novorođenčadi.

3. Usporediti vrijednosti auksoloških parametara novorođenčadi s Down sindromom u ovom istraživanju s onima populacije djece sa sindromom Down.

4. Prikazati rezultate drugih studija čiji je cilj bio izrada percentilnih krivulja za djecu sa sindromom Down.

5. Prikazati vrijednost i potrebu razvijanja percentilnih krivulja specifičnih za hrvatsku djecu s Down sindromom.

2.2. HIPOTEZE

1. Vrijednosti auksoloških parametara novorođenčadi s Down sindromom imaju drugačije kliničko značenje pri usporedbi s vrijednostima zdrave novorođenčadi nego pri usporedbi s vrijednostima populacije novorođenčadi s Down sindromom.

2. Specifične percentilne krivulje za djecu s Down sindromom razlikuju se od onih za zdravu djecu.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. ISPITANICI

U ovu retrospektivnu kohortnu studiju uključena su novorođenčad s dokazanom trisomijom 21 rođena u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split u vremenskom razdoblju od 1990.-2015. Podatci su dobiveni retrospektivno, iz povijesti bolesti majke i djeteta te rađaonskog protokola.

Promatrana su djeca s dokazanom trisomijom 21, njihove majke i čimbenici trudnoće i poroda. Retrospektivno je ispitan perinatalni ishod 141 djece u kojih je zbog kliničke sumnje učinjena i potvrđena dijagnoza sindroma Down. Većinu čine djeca s citogenetskim nalazom regularnog tipa trisomije 21 (137 djece, odnosno 97,2% ispitanika). Od ostalih oblika trisomije 21, troje djece (2,1%) je imalo kariotipski nalaz mozaicizma, a jedno dijete (0,7%) translokaciju 21/22.

U ispitivanom uzorku nešto je više dječaka (74, odnosno 52,5%) u odnosu na djevojčice (67, odnosno 47,5%). Djevojčice su učestalije rođene u terminu (77,6% djevojčica, a 74,3% dječaka), dok su dječaci češće rođeni prijevremeno (25,7% dječaka, 22,4% djevojčica).

Medijan gestacijske dobi djece u ovom istraživanju je 38 tjedana. Najviše djece, njih 40 (28,4%), rođeno je u 39. tjednu gestacije. U 40. tjednu gestacije rođeno je 10 djece (7,1%). Nadalje, 34 djece (24,1%) rođeno je u 38. tjednu, te 24 (16,3%) u 37. tjednu gestacije. U 36. tjednu gestacije rođeno je 15 (10,6%) djece. Ostalih 19 djece rođeno je s gestacijskom dobi od 32 do 35 tjedana. Dječaci su najčešće rođeni iz treće trudnoće, a djevojčice iz druge. Majke na porodu su najčešće po dobi spadale u dobni raspon od 31 do 35 godina.

3.2. POSTUPCI

Za razvrstavanje djece po percentilama porođajne mase, porođajne duljine i opsega glave u ovome radu korištene su percentilne krivulje prema studiji Voigta i suradnika, a koja se temelji na rezultatima istraživanja porođajne mase, porođajne duljine i opsega glave sve novorođenčadi rođene u Njemačkoj 1992 godine (18).

Za razvrstavanje djece po percentilama porođajne mase, porođajne duljine i opsega glave prema kriterijima za Down sindrom u ovome radu korištene su percentilne krivulje prema studiji Hoffmanna i suradnika, a koja se temelji na rezultatima istraživanja porođajne mase, porođajne duljine i opsega glave za djecu s Down sindromom u Njemačkoj (19).

3.3. STATISTIČKA ANALIZA

Podatci su prikazani tabelarno. Statistička analiza je učinjena u programskom paketu IBM SPSS Statistics Version 19 (Statistical Package for the Social Sciences, 2013) IBM SPSS 19. Da bismo ustanovili razlikuju li se ispitanici u ispitivanim auksološkim parametrima kategoriziranim po percentilnim krivuljama za zdravu djecu i onima za djecu sa sindromom Down, koristili smo Mann-Whitney U-test. Odabrana širina intervala pouzdanosti rezultata iznosi 0,95 - 0,99 uz vjerojatnost pogreške $P < 0,05$, odnosno $P < 0,01$.

Podatci korišteni u ovom radu dio su prikupljenih podataka u svrhu izrade doktorske disertacije dr. Asije Čeprnja Rota pod naslovom: Utjecaj perinatalnih pokazatelja rasta, nutritivnog statusa i pridruženih bolesti djece sa sindromom Down na vremenski slijed usvajanja motoričkih miljokaza.

4. REZULTATI

U razdoblju od 1990. do 2015. godine u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split rođeno je ukupno 141 dijete s Down sindromom (DS), od čega su 74 (52,5%) bila muškog spola, a preostalih 67 (47,5%) bilo je ženskog spola.

Uzimajući u obzir mušku djecu s Down sindromom, njih 20 (27,0%) bilo je niže porođajne mase od standarda zdrave djece, dok ih je 5 (6,8%) bilo više porođajne mase od standarda zdrave djece. Od ženske djece, njih 14 (20,9%) bilo je niže porođajne mase od standarda zdrave djece, dok ih je 3 (%) bilo više porođajne mase od standarda zdrave djece (Tablica 1).

Usporedba kategorizacija porođajne mase prema normama razvoja za zdravu djecu te prema onima za djecu sa sindromom Down pokazuje vrijednosti auksološkog parametra, porođajne mase, novorođenčadi s Down sindromom u usporedbi sa zdravom djecom, a potom i u usporedbi s populacijom djece s Down sindromom. Rezultati našeg istraživanja upućuju na znatnu razliku dobivenih rezultata jer čak 78,4% muške djece, odnosno 79,1% ženske djece s Down sindromom, ima vrijednosti unutar normalnog raspona od 10. do 90. percentile kad ih se uspoređuje s populacijom djece sa sindromom Down. Taj je postotak, međutim, znatno manji (66,2% za mušku djecu i 74,6% za žensku djecu s Down sindromom) kad ih se uspoređuje sa zdravom djecom (Tablica 1).

Tablica 1. Kategorizacija porođajne mase prema normama razvoja po spolu za zdravu djecu i djecu sa sindromom Down, N (%).

Kategorizacija porođajne mase prema normama razvoja za zdravu djecu	Dječaci	Djevojčice	*P* - vrijednost*	*P* - vrijednost*
<10. percentile	20 (27,0%)	14 (20,9%)	1,220	0,542
10.–90. percentile	49 (66,2%)	50 (74,6%)		
>90. percentile	5 (6,8%)	3 (4,5%)		
Kategorizacija porođajne mase prema normama razvoja za djecu s DS	**Dječaci**	**Djevojčice**	***P* - vrijednost***	***P* - vrijednost***
<10. percentile	8 (10,8%)	6 (9,0%)	0,164	0,942
10.–90. percentile	58 (78,4%)	53 (79,1%)		
>90. percentile	8 (10,8%)	8 (11,95%)		

*Mann-Whitney U-test

Gledajući mušku djecu, njih 30 (40,5%) imalo je manju porođajnu duljinu od standarda zdrave djece, te nijedno muško dijete s Down sindromom nije imalo veću porođajnu duljinu od standarda zdrave djece. Od ženske djece, njih 35 (52,2%) imalo je manju porođajnu duljinu od standarda zdrave djece, te nijedno žensko dijete s Down sindromom nije imalo veću porođajnu duljinu od standarda zdrave djece (Tablica 2).

Usporedba kategorizacija porođajne duljine prema normama razvoja za zdravu djecu te prema onima za djecu sa sindromom Down pokazuje vrijednosti auksološkog parametra, porođajne duljine, novorođenčadi s Down sindromom u usporedbi sa zdravom djecom, a potom i u usporedbi s populacijom djece s Down sindromom. Rezultati našeg istraživanja upućuju na znatnu razliku dobivenih rezultata jer čak 77,0% muške djece, odnosno 88,1% ženske djece s Down sindromom, ima vrijednosti unutar normalnog raspona od 10. do 90. percentile kad ih se uspoređuje s populacijom djece sa sindromom Down. Taj je postotak, međutim, znatno manji (59,5% za mušku djecu i 47,8% za žensku djecu s Down sindromom) kad ih se uspoređuje sa zdravom djecom (Tablica 2).

Tablica 2. Kategorizacija porođajne duljine po spolu za zdravu djecu i djecu sa sindromom Down, N (%).

Kategorizacija porođajne duljine prema normama razvoja za zdravu djecu	Dječaci	Djevojčice	*P* - vrijednost*	*P* - vrijednost*
<10. percentile	30 (40,5 %)	35 (52,2 %)	1,920	0,166
10.–90. percentile	44 (59,5 %)	32 (47,8 %)		
>90. percentile	0	0		
Kategorizacija porođajne duljine prema normama razvoja za djecu sa DS	Dječaci	Djevojčice	*P* - vrijednost*	*P* - vrijednost*
<10. percentile	16 (21,6 %)	7 (10,4 %)	0,597	0,749
10.–90. percentile	57 (77,0 %)	59 (88,1 %)		
>90. percentile	1 (1,4 %)	1 (1,5 %)		

*Mann-Whitney U-test

Od muške djece s Down sindromom, njih 35 (61,4%) imalo je manji opseg glave pri porođaju od standarda zdrave djece, te nijedno muško dijete s Down sindromom nije imalo veći opseg glave pri porodu od standarda zdrave djece. Od ženske djece s Down sindromom, njih 24 (47,1%) imalo je manji opseg glave pri porođaju od standarda zdrave djece, te nijedno žensko dijete s Down sindromom nije imalo veći opseg glave od standarda zdrave djece (Tablica 3).

Usporedba kategorizacija opsega glave prema normama razvoja za zdravu djecu te prema onima za djecu sa sindromom Down pokazuje vrijednosti auksološkog parametra, opsega glave pri rođenju, novorođenčadi s Down sindromom u usporedbi sa zdravom djecom, a potom i u usporedbi s populacijom djece s Down sindromom. Rezultati našeg istraživanja upućuju na znatnu razliku u dobivenim rezultatima jer čak 80,7% muške djece, odnosno 80,0% ženske djece s Down sindromom, ima vrijednosti unutar normalnog raspona od 10. do 90. percentile kad ih se uspoređuje s populacijom djece sa sindromom Down. Taj je postotak, međutim, znatno manji (38,6% za mušku djecu i 52,9% za žensku djecu s Down sindromom) kad ih se uspoređuje sa zdravom djecom (Tablica 3).

Tablica 3. Kategorizacija opsega glave prema normama za zdravu djecu i djecu sa sindromom Down, N (%).

Kategorizacija opsega glave prema normama razvoja za zdravu djecu	Dječaci	Djevojčice	*P* - vrijednost*	*P* - vrijednost*
<10. percentile	35 (61,4 %)	24 (47,1 %)	0,392	0,531
10.-90. percentile	22 (38,6 %)	27 (52,9 %)		
>90. percentile	0	0		
Kategorizacija opsega glave prema normama razvoja za djecu sa DS	Dječaci	Djevojčice	*P* - vrijednost*	*P* - vrijednost*
<10. percentile	9 (15,8 %)	7 (14,0 %)	0,412	0,813
10.-90. percentile	46 (80,7 %)	40 (80,0 %)		
>90. percentile	2 (3,5 %)	3 (6,0 %)		

*Mann-Whitney U-test

Kada se navedeni auksološki parametri, dobiveni pri rođenju djece s Down sindromom u ovom istraživanju, usporede s vrijednostima populacije djece s Down sindromom, dobiju se sasvim drugačiji ishodi.

Od muške djece s Down sindromom, njih tek 8 (10,8%) bilo je niže porođajne mase od standarda za populaciju djece s Down sindromom, dok ih je 8 (10,8%) bilo više porođajne mase od standarda za populaciju djece s Down sindromom. Od ženske djece s Down sindromom, njih tek 6 (9,0%) bilo je niže porođajne mase od standarda za populaciju djece s Down sindromom, dok ih je čak 8 (11,95%) bilo više porođajne mase od standarda za populaciju djece s Down sindromom. Preostala djeca, čak 58 (78,4%) dječaka i 53 (79,1%) djevojčica sa sindromom Down, prema ovim kriterijima, imali su porođajnu masu u urednom rasponu između 10. i 90. centile (Tablica 1).

Uzimajući u obzir mušku djecu s Down sindromom, njih tek 16 (21,6%) imalo je manju porođajnu duljinu od standarda djece s Down sindromom, te je 1 (1,4%) dječak imao veću porođajnu duljinu od standarda djece s Down sindromom. Od ženske djece, njih tek 7 (10,4%) imalo je manju porođajnu duljinu od standarda djece s Down sindromom, te je 1 (1,5%) djevojčica imala veću porođajnu duljinu od standarda djece s Down sindromom. Preostala djeca, čak 57 (77,0%) dječaka i čak 59 (88,1%) djevojčica sa sindromom Down, prema ovim kriterijima, imali su porođajnu duljinu u urednom rasponu između 10. i 90. centile (Tablica 2).

Gledajući mušku djecu s Down sindromom, njih tek 9 (15,8%) imalo je manji opseg glave pri porodu, a u usporedbi sa standardom za populaciju djece s Down sindromom, dok ih je 2 (3,5%) imalo veći opseg glave pri porodu, a u usporedbi sa standardom za populaciju djece s Down sindromom. Od ženske djece, njih tek 7 (14,0%) imalo je manji opseg glave pri porodu, a u usporedbi sa standardom za populaciju djece s Down sindromom, dok ih je 3 (6,0%) imalo veći opseg glave pri porodu, a u usporedbi sa standardom za populaciju djece s Down sindromom. Preostala djeca, čak 46 (80,7%) dječaka i čak 40 (80,0%) djevojčica sa sindromom Down, prema ovim kriterijima, imali su opseg glave u urednom rasponu između 10. i 90. centile (Tablica 3).

5. RASPRAVA

U svrhu ovog diplomskog rada učinjena je usporedba kategorizacija vrijednosti auksoloških parametara novorođenčadi s Down sindromom prema standardima za zdravu djecu te prema onima za djecu s Down sindromom. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da se sva tri promatrana parametra, a koja uključuju porođajnu masu, porođajnu duljinu i opseg glave, razlikuju od onih kontrolne skupine zdrave djece. Stoga se i percentilne krivulje specifične za djecu s Down sindromom razlikuju od percentilnih krivulja za zdravu djecu.

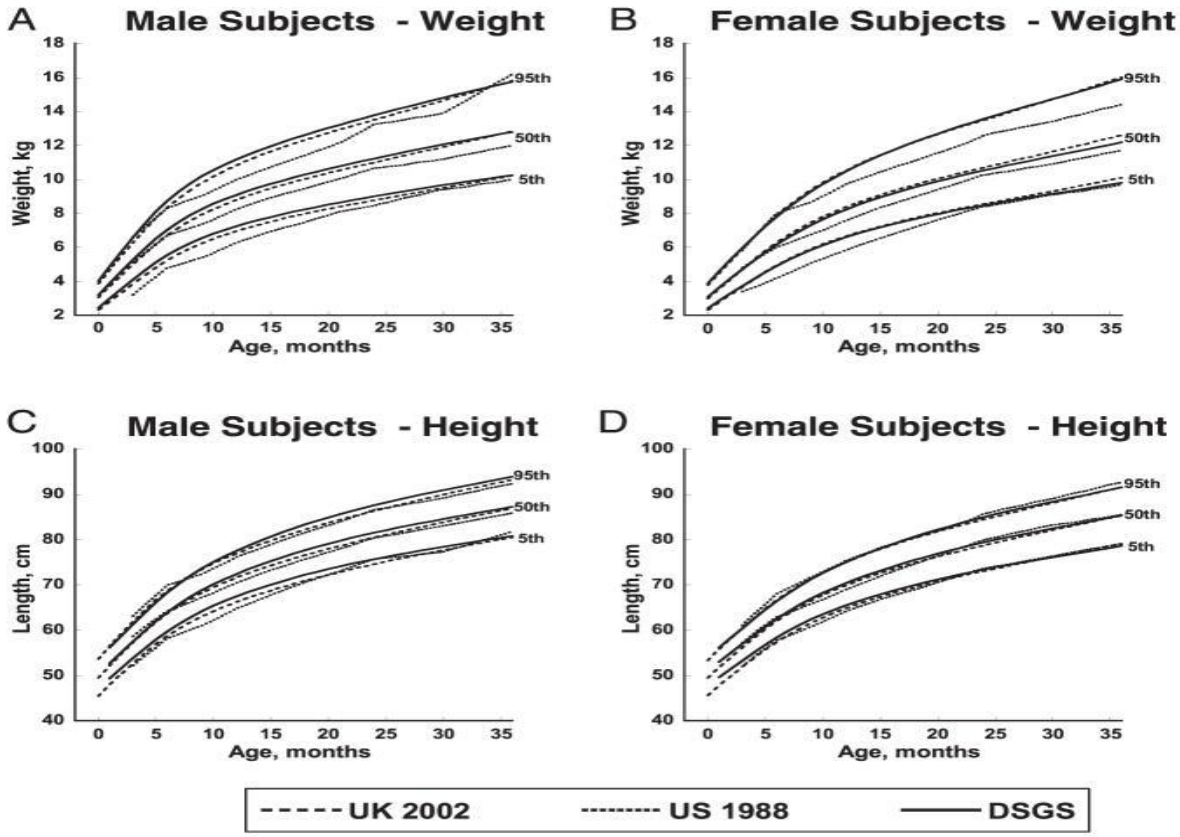
Od prve ideje za razvoj krivulja rasta prije gotovo 200 godina, do danas, mnogo se toga promijenilo, a vrijednost percentilnih krivulja sve je veća. Tako su danas razvijene sindrom-specifične krivulje rasta za mnoge različite poremećaje. Među njima, polako, ali sigurno, razvijaju se i krivulje rasta za populaciju djece s Down sindromom. Navedene krivulje razvijene su za švedsku, američku, talijansku, njemačku, nizozemsku, irsku, englesku, francusku, tursku, arapsku, egipatsku, kinesku, japansku i brazilsku populaciju djece sa sindromom Down.

Clementi i suradnici u svom su radu još 1990. godine došli do zaključka kako su sve promatrane varijable rasta u djece sa sindromom Down iz područja sjeveroistočne Italije niže nego vrijednosti varijabli kontrolne skupine. Iznimka su jedino druge percentile za duljinu/visinu i tjelesnu masu. Zbog navedenog su zaključili kako je rast u promatrane djece sa sindromom Down prenatalno reduciran te da u njih pretilost počinje nakon rođenja (20).

Iste godine, Piro i suradnici promatrali su auksološke parametre djece sa sindromom Down s područja Sicilije, te su predstavili percentilne krivulje za populaciju te djece od 0 do 14 godina života. Njihova se studija temelji na podatcima iz 1977. do 1988. godine, te uključuje 382 ispitanika s nemozaičnim tipom trisomije 21, od čega je 239 (62,6%) dječaka i 143 (37,4%) djevojčice. Iz studije su isključili djecu koja su u sklopu sindroma imala određenu patologiju (kongenitalne srčane bolesti, gastrointestinalne malformacije, malapsorpciju, hipotireoidizam i talasemiju). Na temelju 1464 mjerenja vezana za duljinu/visinu, tjelesnu masu i opseg glave, došli do zaključka kako postoji trend prema progresivnom poboljšanju rasta djece sa sindromom Down (17).

1992. godine Palmer i suradnici predstavili su percentilne krivulje za opseg glave u djece sa sindromom Down starosti od 0 do 36 mjeseci, a na temelju podataka o 239 dječaka i 182 djevojčice sa sindromom Down. Rezultati ove studije pokazali su paralelan rast vrijednosti opsega glave i dječaka i djevojčica sa sindromom Down, s tim da dječaci imaju veće vrijednosti opsega glave, te da djeca sa sindromom Down imaju brzinu rasta opsega glave sličnu kao i opća populacija sve do dobi od 5 do 6 mjeseci života (21).

Rad Zemel i suradnika imao je za cilj razviti nove krivulje rasta za djecu s Down sindromom i usporediti ih sa starijima vezanima za američku populaciju te suvremenima razvijenima u Velikoj Britaniji. Koristeći 1520 mjerenja na 637 sudionika, izradili su nove krivulje rasta za djecu s ovim sindromom (Slika 1). Iz krivulja rasta za djecu od 0 do 36 mjeseci života, vidljivo je poboljšanje u odnosu na stare američke krivulje, te je u populaciji te djece vidljivo veće povećanje tjelesne mase u odnosu na starije podatke. Rast je, poglavito muške djece s ovim sindromom, poboljšan u usporedbi sa starijim dijagramima rasta. Općenito, nove su razvijene krivulje slične sadašnjim britanskim krivuljama (16).

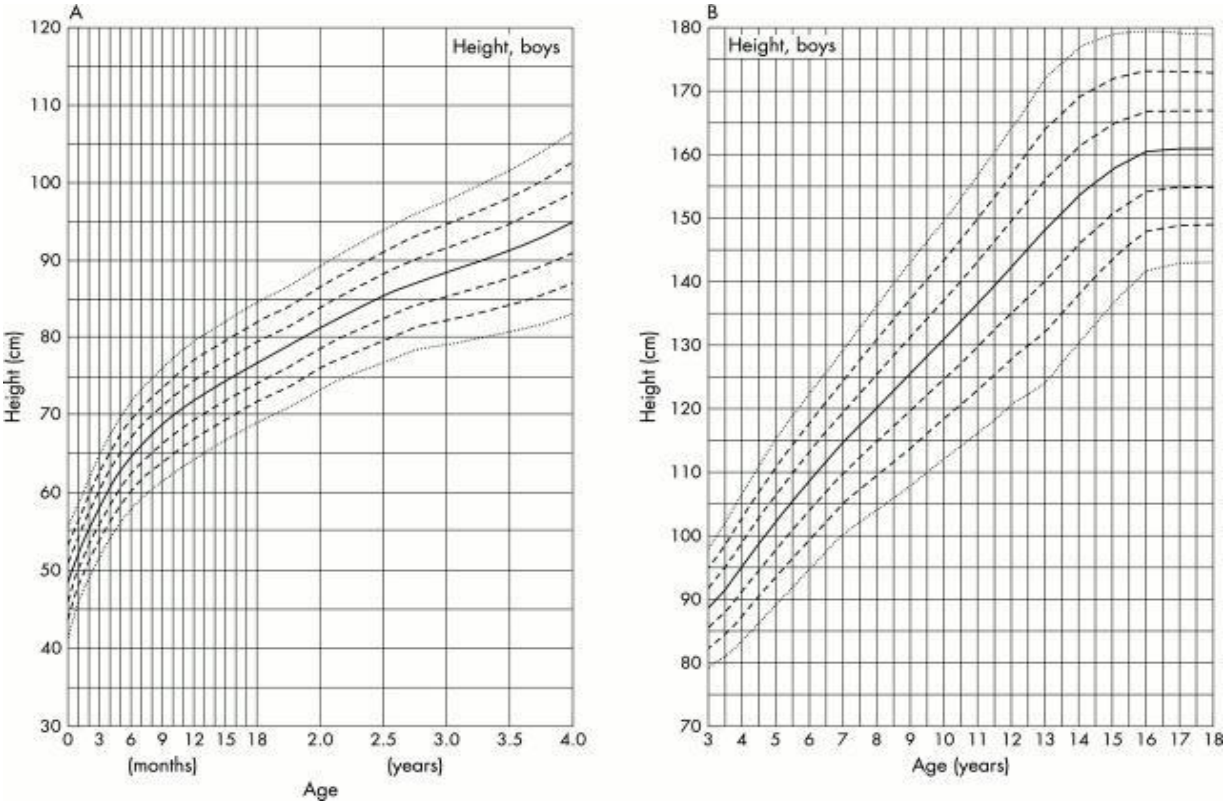


Slika 1. Usporedbe krivulja za tjelesnu masu u kilogramima i duljinu u centimetrima za muške i ženske ispitanike, od rođenja do 36 mjeseci starosti. Preuzeto iz Zemel i sur. (16).

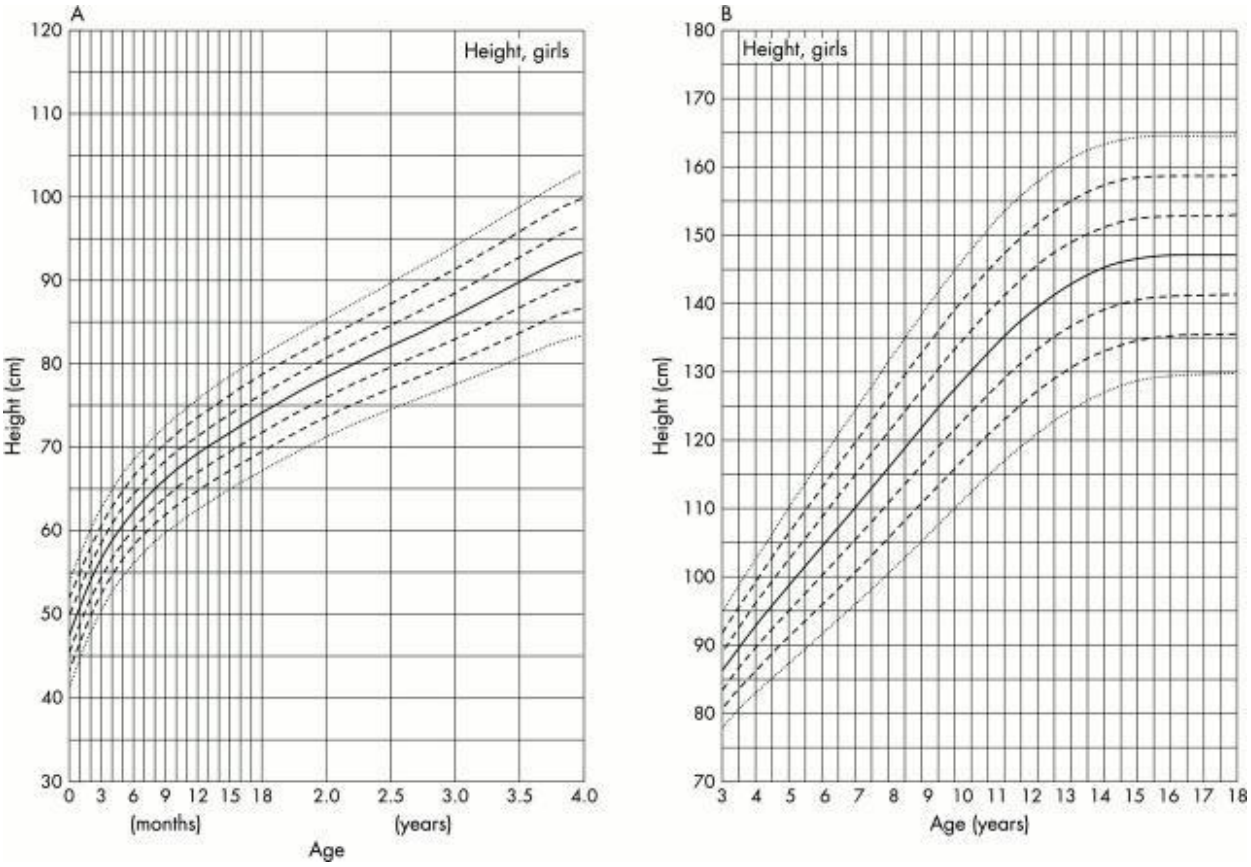
Suvremene krivulje iz studije Zemel i suradnika (pune linije, Slika 1) uspoređene su s onima iz rada Cronka i suradnika iz 1988. godine (isprekidana linija, Slika 1) i britanskim krivuljama Stylesa i suradnika iz 2002. godine (iscrtkana linija, Slika 1). Suvremene krivulje Zemel i suradnika, kao i one britanske, pokazuju poboljšanje vezano za porast tjelesne mase u prve tri godine života, a u usporedbi sa starim američkim krivuljama iz 1988. Duljina, odnosno visina, djevojčica do tri godine živote slična je u sve tri prikazane studije, dok američki dječaci imaju nešto veću duljinu, odnosno visinu, nego dječaci iz drugih studija (16).

Nizozemske krivulje rasta, pak, rađene su na osnovu 2045 mjerenja visine i težine 295 djece s Down sindromom. Poseban pronalazak te studije jest taj da su nizozemska djeca s Down sindromom viša od njihovih američkih vršnjaka, dok su za više od dvije standardne devijacije (SD) niža od zdrave nizozemske djece. Navedeno još jednom naglašava bitne etničke razlike te stoga izrazitu potrebu za razvijanjem krivulja na nacionalnoj razini (22).

Švedski rad Myrelid i suradnika prikazao je mnogo važnih rezultata. Srednja vrijednost porođajne duljine i muške i ženske švedske djece sa sindromom Down je 48 cm, što je za 1,5 SD (dječaci), odnosno 1,0 SD (djevojčice) niže od prosjeka zdrave švedske djece (Slike 2 i 3).

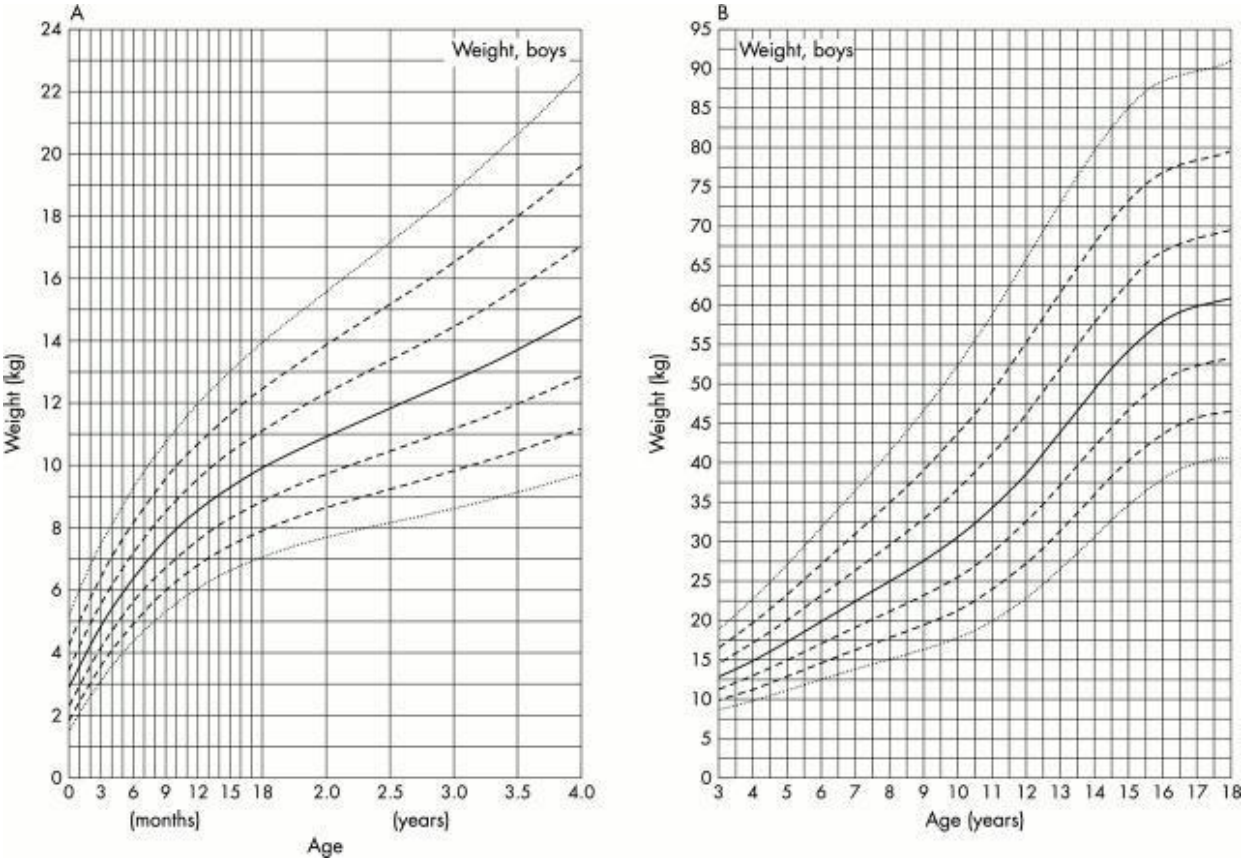


Slika 2. Percentilne krivulje rasta u visinu za dječake dobi od 0 do 4 godine života (lijevo, A), te od 3 do 18 godina života (desno, B). Na apscisi je označena dob ispitanika u mjesecima i godinama života, dok su na ordinati uneseni podatci o visini ispitanika u centimetrima. Srednja porođajna duljina muške djece s Down sindromom u ovom istraživanju bila je 48 cm, što je za 1,5 SD niže od švedskog standarda zdrave muške djece (lijevo, A). Srednja vrijednost konačne visine muških ispitanika s Down sindromom bila je 161,5 cm, što je za 2,5 SD niže od prosjeka zdravih švedskih dječaka (desno, B). Preuzeto iz studije Myrelid i sur. (15).

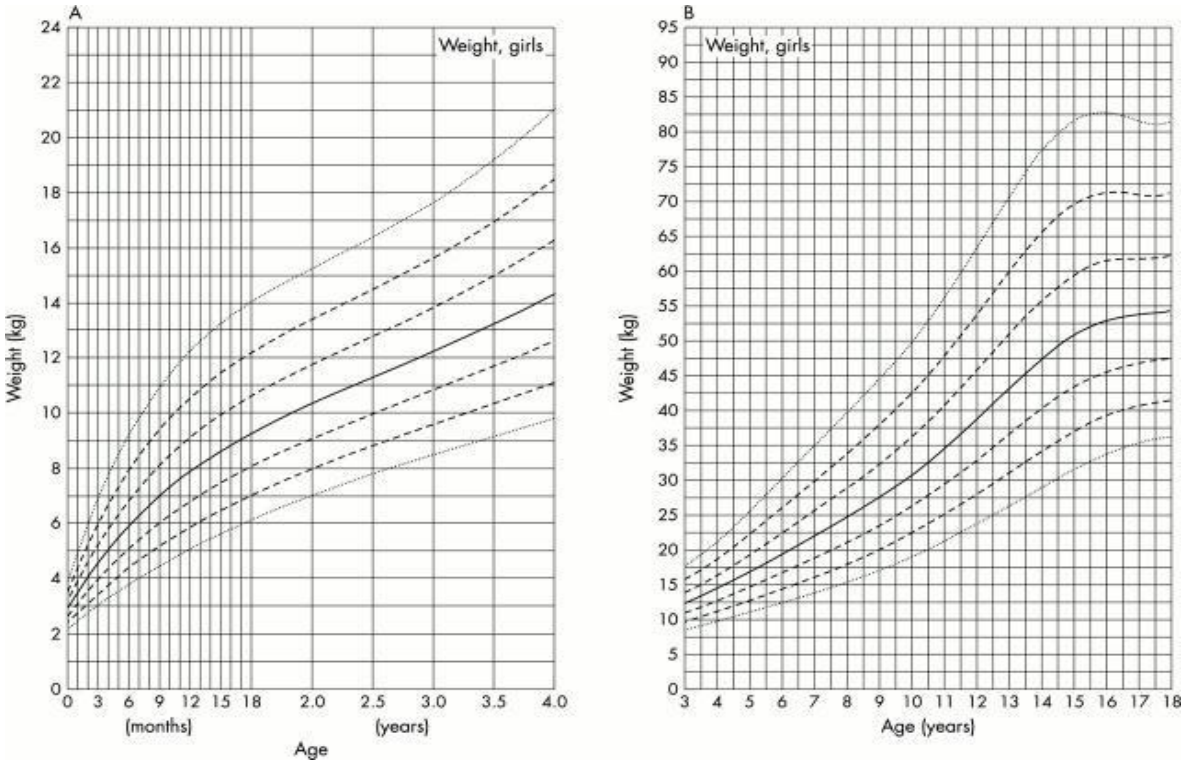


Slika 3. Percentilne krivulje rasta u visinu za djevojčice dobi od 0 do 4 godine života (lijevo, A), te od 3 do 18 godina života (desno, B). Na apscisi je označena dob ispitanica u mjesecima i godinama života, dok su na ordinati uneseni podatci o visini ispitanica u centimetrima. Srednja porođajna duljina ženske djece s Down sindromom u ovom istraživanju bila je 48 cm, što je za 1,0 SD niže od švedskog standarda zdrave ženske djece (lijevo, A). Srednja vrijednost konačne visine ženskih ispitanica s Down sindromom bila je 147,5 cm, što je za 2,5 SD niže od prosjeka zdravih švedskih djevojčica (desno, B). Preuzeto iz studije Myrelid i sur. (15).

Dječaci su imali srednju vrijednost porođajne mase od 3,0 kg, što je za 1,2 SD niže od standarda švedske zdrave muške djece (Slika 4). Djevojčice su, pak, imale srednju vrijednost porođajne mase od 2,9 kg, što je za 1,5 SD niže od standarda švedske zdrave ženske djece (Slika 5).



Slika 4. Percentilne krivulje porođajne mase za dječake dobi od 0 do 4 godine života (lijevo, A), te dobi od 3 do 18 godina života (desno, B). Na apscisi je označena dob ispitanika u mjesecima i godinama života, dok su na ordinati uneseni podatci o masi u kilogramima. Srednja porođajna masa dječaka s Down sindromom u ovom istraživanju bila je 3,0 kg, što je za 1,2 SD niže od prosjeka zdravih švedskih dječaka (lijevo, A). Srednja tjelesna masa u dobi od 18 godina u muškaraca sa sindromom Down bila je 61 kg, što je za 0,4 SD niže od prosjeka zdravih švedskih muškaraca (desno, B). Preuzeto iz studije Myrelid i sur. (15).

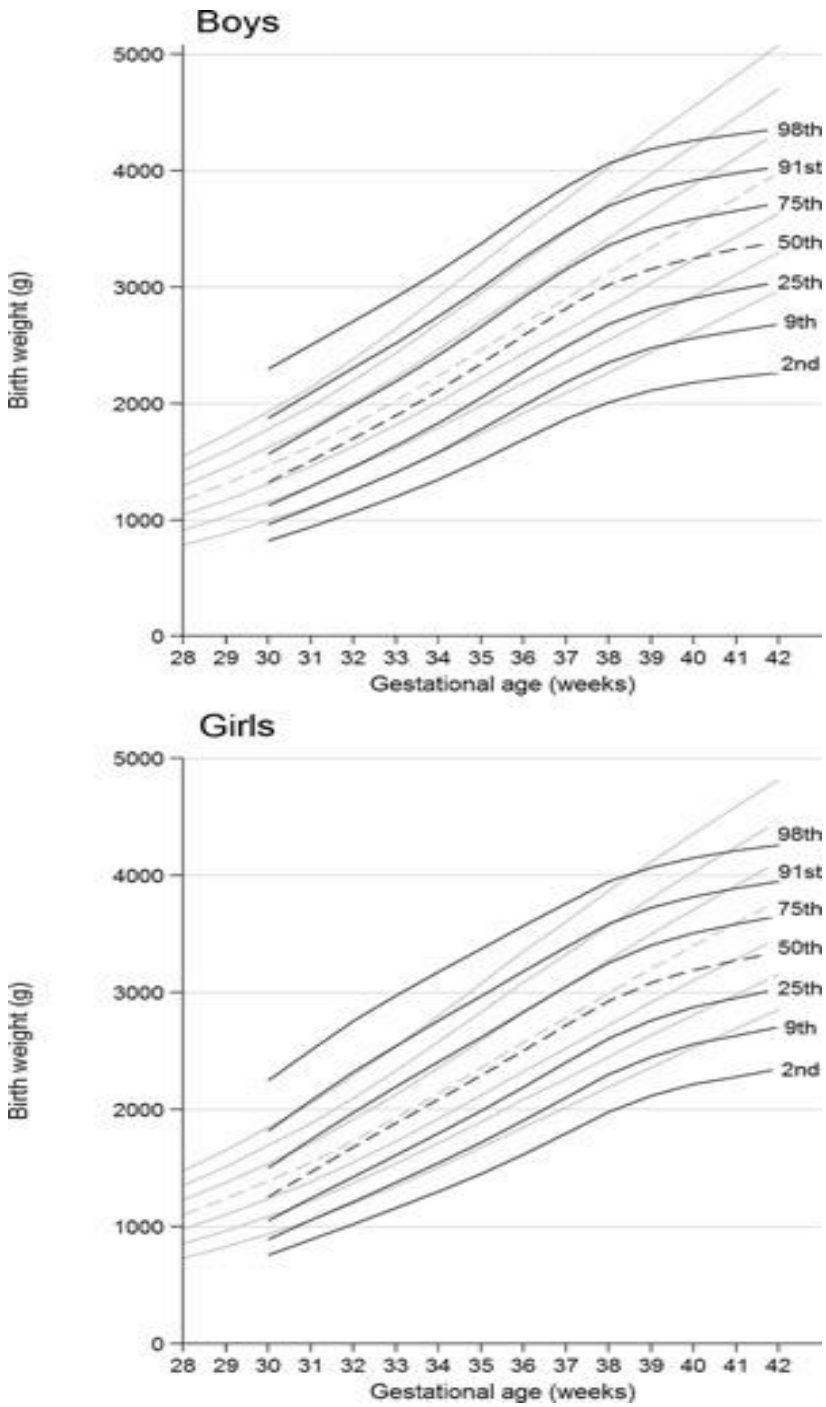


Slika 5. Percentilne krivulje porođajne mase za djevojčice dobi od 0 do 4 godine života (lijevo, A), te dobi od 3 do 18 godina života (desno, B). Na apscisi je označena dob ispitanica u mjesecima i godinama života, dok su na ordinati uneseni podatci o masi u kilogramima. Srednja porođajna masa djevojčica s Down sindromom u ovom istraživanju bila je 2,9 kg, što je za 1,5 SD niže od prosjeka zdravih švedskih djevojčica (lijevo, A). Srednja tjelesna masa u dobi od 18 godina u djevojaka sa sindromom Down bila je 54 kg, što je za 0,5 SD niže od prosjeka zdravih švedskih djevojaka (desno, B). Preuzeto iz studije Myrelid i sur. (15).

Pri rođenju, opseg glavice muške novorođenčadi sa sindromom Down bio je u prosjeku 33 cm, što je za 0,5 SD niže od švedskog prosjeka za zdravu djecu. Opseg glavice ženske djece sa sindromom Down bio je u prosjeku 32,5 cm, a što je za 0,7 SD niže od švedskog prosjeka za zdravu djecu. Švedski autori donijeli su i zaključke o srednjoj konačnoj visini djece s Down sindromom u odnosu na zdravu djecu, te su posebice istakli razlike ovisno o spolu. Tako su muška djeca sa sindromom Down u prosjeku za 2,5 SD niža od švedske zdrave djece, budući da im je srednja vršna visina 161,5 cm, a to je za 6,2 cm niže od standarda. Ženska djeca sa sindromom Down dosežu srednju konačnu visinu od 147,5 cm, što je za 5,7 cm, odnosno također za 2,5 SD, niže od populacije švedske zdrave ženske djece. Navedeni rezultati prikazuju razliku od 14 cm u srednjoj konačnoj visini muške i ženske djece s Down sindromom (15).

Istraživanje Stylesa i suradnika iz 2002. godine napravljeno je s ciljem izrade percentilnih krivulja za englesku i irsku djecu s Down sindromom. Autori su istaknuli kako je nizak rast jedan od najprepoznatljivijih karakteristika te djece, te je prosječna visina djece s Down sindromom bilo koje dobi oko druge centilne vrijednosti za zdravu populaciju, a u većini slučajeva uzrok zastoja rasta nije poznat (23). Stoga smatraju da je u slučajevima gdje se rast razlikuje od opće populacije, potrebno i važno razviti sindrom-specifične krivulje rasta, što je zaključio i Ranke još 1989. godine (24).

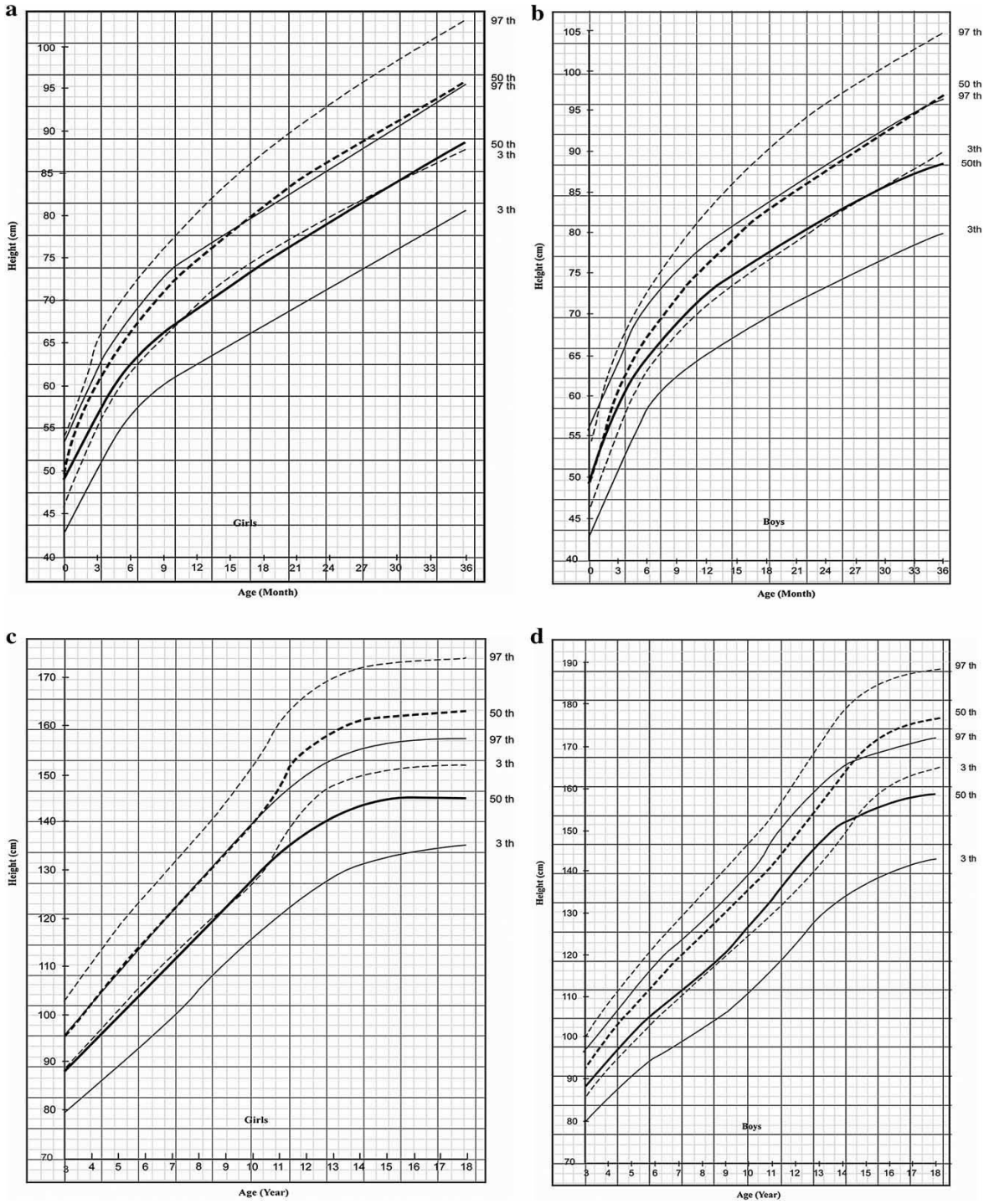
Novija engleska studija iz 2015. godine imala je za cilj odrediti jesu li za sindrom specifične krivulje porođajne težine djece korisne za djecu s Down sindromom u Engleskoj i Walesu. Za djecu sa sindromom Down, a koja su rođena između 37 i 42 tjedna gestacije, srednja vrijednost porođajne mase bila je 2,970 kg za dječake i 2,930 kg za djevojčice (Slika 6). Autori su zaključili da je srednja gestacijska dob pri porodu djece s Down sindromom 38 tjedana, kada je srednja vrijednost porođajne mase bila unutar 150 g od one zdrave djece. Stoga je malo dokaza o nekom značajnijem usporavanju rasta u prvih 38 tjedana trudnoće. Djeca sa sindromom Down koja su, pak, rođena nakon 38 tjedana gestacije bila su niže porođajne mase od zdrave djece, što sugerira da su ta djeca bila postmaturna te je njihov intaruterini razvoj već počeo usporavati. Zaključno, autori ovoga rada predlažu da se porođajne mase djece s Down sindromom rođene prije navršenih 38 tjedana gestacije ucrtaju na krivulje Svjetske Zdravstvene Organizacije za britansku populaciju, a za one rođene nakon tog vremena, na britanske krivulje specifične za djecu sa sindromom Down razvijene 2011. godine (25).



Slika 6. Percentilne krivulje porođajne mase za mušku i žensku novorođenčad s Down sindromom i u usporedbi sa zdravom novorođenčadi. Na apscisi su označeni tjedni gestacije, dok su na ordinati označeni podatci o porođajnoj masi u gramima. Od 30. do 38. tjedna gestacije srednja porođajna masa za djecu s Down sindromom bila je malo, ali dosljedno niža od one zdrave djece (159 g za dječake i 86 g za djevojčice). Nakon 38. tjedna gestacije, dvije krivulje se razilaze, da bi nakon 40. tjedna gestacije ta razlika bila mnogo veća (304 g za dječake i 239 g za djevojčice). Preuzeto iz studije Morris i sur. (25).

Studija Mircher i suradnika napravljena je s ciljem ažuriranja podataka auksoloških parametara francuske novorođenčadi sa sindromom Down, kao i prikazivanja učestalosti i raspodjele kongenitalnih anomalija. Podatci o porođajnoj masi, porođajnoj duljini i frontookcipitalnom opsegu glave pri porodu prikupljeni su na osnovu mjerenja 1030 novorođenčadi rođenih u razdoblju od 1980. do 2010. godine. Srednja gestacijska dob pri porodu bila je 38 tjedana. Za djevojčice rođene poslije 37. tjedna gestacija, srednja vrijednost porođajne duljine bila je 3012 ± 430 g, srednja vrijednost porođajne duljine bila je 47,7 ± 2 cm, dok je srednja vrijednost frontookcipitalnog opsega glavice pri porodu bila 33 ± 1,4 cm. Za dječake rođene poslije 37. tjedna gestacije, srednja vrijednost porođajne mase bila je 3103 ± 459g, srednja vrijednost porođajne duljine bila je 48,4 ± 2,2 cm, dok je srednja vrijednost frontookcipitalnog promjera glavice pri porodu bila 33,2 ± 1,4 cm. Uspoređivanjem dobivenih podataka s podatcima opće populacije na osnovi francuskih podataka i tablica Svjetske Zdravstvene Organizacije, autori su utvrdili da se promatrani parametri francuske novorođenčadi s Down sindromom itekako razlikuju od onih zdrave djece, a razlika je bila naglašenija vezano za porođajnu duljinu i frontookcipitalni opseg glavice pri porodu nego za porođajnu masu. Oblik dobivenih krivulja rasta pokazuje da se brzina rasta smanjuje tijekom zadnjih tjedana gestacija, što dovodi do zaključka da bi optimalno vrijeme za rođenje djece sa sindromom Down moglo biti ranije od onog za zdravu djecu (26).

U turskome radu predstavljene su percentilne krivulje izrađene na temelju podataka o 1726 djece sa sindromom Down. Srednja vrijednost porođajne duljine bila je za 0,5 SD niža od standarda za turske djevojčice i dječake (Slika 7). Nadalje, pubertetski zamah rasta nastupio je jednu godinu ranije u djevojčica sa sindromom Down, a vrijeme trajanja puberteta bilo je kratko. Godišnja stopa rasta bila je neodgovarajuća, što je dovelo do toga da su vrijednosti konačne visine bile za 3,06 SD niže od standarda zdravih turskih djevojaka. Iako je vrijeme početka pubertetskog zamaha rasta u dječaka sa sindromom Down bilo slično onome zdravih dječaka, godišnja stopa rasta ispitivanika nije bila odgovarajuća, zbog čega je konačna visina bila za 2,56 SD niža od one zdravih turskih dječaka. Vrijednosti konačne tjelesne mase bile su slične onima zdrave populacije. Srednja, pak, vrijednost opsega glave pri porodu djece sa sindromom Down bila je za 0,9 SD niža od turskog standarda, dok su vrijednosti mjerene nakon šest mjeseci života bile niže za čak 2,0 SD (27).



Slika 7. Percentilne krivulje rasta u visinu za tursku djecu sa sindromom Down superponirane na percentilne krivulje visine za zdravu tursku djecu. Prikazane su krivulje visine za djevojčice (a) i dječake (b) sa sindromom Down od rođenja do treće godine života i djevojčice (c) i dječake (d) sa sindromom Down od treće do osamnaeste godine života. Normalni standardi (3., 50. i 97. centila) za turske djevojčice i dječake prikazani su isprekidanim crtama, za razliku od onih za ispitanike sa sindromom Down, a koji su prikazani punim crtama. Preuzeto iz studije Tüysüz i sur. (27).

Toledo i suradnici u svome su radu predstavili percentilne krivulje na temelju podataka 105 djece sa sindromom Down, te se njihovi zaključci nadovezuju na one turskih autora. Njihovi rezultati, naime, nalažu kako dječaci sa sindromom Down započinju svoj pubertetski rast s jedanaest godina, što je ranije nego populacija zdravih dječaka, a također i djevojčice sa sindromom Down, koje započinju svoj pubertetski rast već nakon devete godine života. Ishod ranijeg početka pubertetskog zamaha rasta jest niži rast u konačnici (28). Slično sniženje vrijednosti parametara duljine/visine i tjelesne mase djece sa sindromom Down u odnosu na kontrolnu skupinu prikazao je u svom radu i Cronk davne 1978. godine. On je došao do rezultata kako su pri porodu djece sa sindromom Down u Bostonu srednje vrijednosti duljine i mase niže za 0,5 SD u odnosu na kontrolnu populaciju, da bi nakon 36 mjeseci života, vrijednosti navedenih parametara bile još niže. Tada je, naime, srednja vrijednost visine promatrane djece bila za 2,0 SD niža od zdrave populacije, a srednja vrijednost tjelesne mase bila je za 1,5 SD niža u odnosu na zdravu djecu. Cronk je stoga zaključio da je brzina rasta i visine i tjelesne mase najviše pogođena u prve dvije godine života. Također je prikazao da su djeca sa srčanim bolestima u sklopu sindroma bila znatno niža nego ona bez srčanih oboljenja i to u bilo kojem vremenu nakon rođenja (29).

Autori iz Ujedinjenih Arapskih Emirata analizirali su 1263 mjerenja na 182 djece s Down sindromom rođene između 1994. i 2012. godine. Pronašli su da su djeca s ovim sindromom značajno niža, ali i teža od zdrave djece. Shodno tome, posebno naglašavaju problem pretilosti u djece sa sindromom Down, navodeći da je, u skupini pogođene djece u dobi od 10. do 13. godine života, prevalencija tog problema čak 32% (30).

Egipatska studija predstavila je krivulje brzine rasta za tjelesnu masu, visinu i opseg glave u 350 egipatske djece sa sindromom Down, starosti od 0 do 36 mjeseci. Ta su djeca imala slabije varijable rasta od zdrave djece u prve tri godine života. Također je u ovom radu naglašen utjecaj pratećih bolesti pogođene skupine djece i njihov utjecaj na rast i razvoj. Djeca, naime, koja u sklopu ovog sindroma imaju i kongenitalne srčane bolesti, njih 90 u ovoj studiji, imaju posebice sniženu tjelesnu masu, a poglavito djevojčice, u odnosu na skupinu zdrave djece bez srčane bolesti (31).

Studija kineskih autora rađena je na osnovi podataka o 425 djece sa sindromom Down, a koja su rođena između 1977. i 2000. godine. Obrađivanjem 4987 mjerenja ispitanika, došli su do zaključka da su djeca sa sindromom Down nižeg stasa i manje tjelesne mase od zdravih ispitanika, te da je usporavanje rasta najistaknutije u prvoj godini života. Također su, kao i arapski autori, zapazili sklonost razvoju pretilosti u pogođene djece (32).

Japanski autori posebice su se usredotočili na brzinu rasta u visinu djece s Down sindromom i značajke pubertetskog zamaha u te djece. Ustanovili su kako je vršna vrijednost visine pogođene djece prije puberteta bila za otprilike dvije standardne devijacije niža od one zdrave djece. Nadalje, pubertetski skok rasta japanske djece sa sindromom Down započinje otprilike jednu godinu ranije nego u zdrave japanske djece, te stoga dostižu za 1,3 do 1,4 cm nižu vršnu visinu nego zdrava djeca (33).

Istraživanje brazilskih autora bilo je usmjereno k razvijanju percentilnih krivulja specifičnih za populaciju djece sa sindromom Down te uspoređivanju dobivenih podataka s podatcima Svjetske Zdravstvene Organizacije, kao i s podatcima za djecu sa sindromom Down različitih nacionalnosti iz drugih studija. Autori su pronašli razlike vrijednosti Z-skora za duljinu/visinu, tjelesnu masu i opseg glave promatrane skupine brazilske djece s Down sindromom i onih koje je predstavila Svjetska Zdravstvena Organizacija. Vrijednosti parametara rasta promatrane djece sa sindromom Down, naime, bile su značajno niže od standarda Svjetske Zdravstvene Organizacije. Također su pronađene značajne razlike srednjih vrijednosti duljine/visine, tjelesne mase i opsega glave ispitivane djece i onih djece drugih nacionalnosti, a koje su predstavljene u portugalskim i američkim radovima (34).

Njemački rad Hoffmana i suradnika napravljen je na temelju hipoteze da djeca sa sindromom Down imaju manju duljinu/visinu, manju tjelesnu masu te povećan mortalitet u prvoj godini života, poglavito ako su rođeni mali za gestacijsku dob. Budući da nedostaju percentilne krivulje za njemačku djecu s Down sindromom, cilj njihovog istraživanja bio je izraditi specifične neonatalne referentne tablice i krivulje rasta za mušku i žensku njemačku novorođenčad s Down sindromom. Autori su koristili retrospektivno prikupljene antropometrijske podatke živorođene njemačke novorođenčadi s Down sindromom rođene od siječnja 1966. godine do lipnja 2010. godine. Referentne tablice napravljene su na temelju srednjih vrijednosti i standardnih devijacija. Konstruirane su 3., 10., 25., 50., 75., 90. i 97. centilna krivulja s pomoću medijana i Cole's LMS metode. Obrađeni su podatci dobiveni od 1304 novorođenčeta s Down sindromom, od čega je 713 (54,7%) dječaka i 591 (45,3%) djevojčica. Referentne tablice i centilni dijagrami konstruirani su na temelju 3542 mjerenja djece gestacijske dobi od 32 do 41 tjedan, od čega su 1932 mjerenja napravljena na dječacima, a 1610 mjerenja na djevojčicama. U usporedbi s općom populacijom zdrave novorođenčadi u Njemačkoj, djeca s Down sindromom bila su češće prijevremeno rođena i to u gestacijskoj dobi od 32 do 36 tjedana. Dječaci i djevojčice sa sindromom Down koji su rođeni u dobi od 40 gestacijskih tjedana imali su za 352,5 g (dječaci) i 223,5 g (djevojčice) manju porođajnu masu

od kontrolne zdrave populacije. Također su ta djeca imala za 1,5 cm (dječaci) i 1,4 cm (djevojčice) manju porođajnu duljinu u odnosu na zdravu njemačku novorođenčad. Konačno, opseg glave pri porodu promatrane djece sa sindromom Down bio je za 1,4 cm (dječaci), odnosno za 1,5 cm (djevojčice) manji u odnosu na vrijednosti populacije zdrave njemačke djece (19).

Istraživanjem u svrhu ovog diplomskog rada obrađeni su podatci o auksološkim parametrima novorođenčadi s dokazanom trisomijom 21 rođene u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split u vremenskom razdoblju od 1990. do 2015. godine. Učinjena je retrospektivna kohortna studija te su promatrana djeca s dokazanom trisomijom 21, njihove majke i čimbenici trudnoće i poroda. U ispitivanom uzorku nešto je više dječaka (74, odnosno 52,5%) u odnosu na djevojčice (67, odnosno 47,5%). Medijan gestacijske dobi djece u ovom istraživanju je 38 tjedana, a najviše djece, njih 40 (28,4%), rođeno je u 39. tjednu gestacije. Djevojčice su učestalije rođene u terminu (77,6% djevojčica, a 74,3% dječaka) dok su dječaci češće rođeni prijevremeno (25,7% dječaka, te 22,4% djevojčica). Glavni cilj ovoga istraživanja bio je prikaz rezultata promatranih auksoloških parametara i potom usporedba kategorizacija auksoloških parametara prema normama razvoja za zdravu djecu te prema onima za djecu sa sindromom Down. Za razvrstavanje djece po percentilama porođajne mase, porođajne duljine i opsega glave u ovome radu korištene su percentilne krivulje prema studiji Voigta i suradnika, a koja se temelji na rezultatima istraživanja porođajne mase, porođajne duljine i opsega glave sve novorođenčadi rođene u Njemačkoj 1992. godine (18). Za razvrstavanje djece po percentilama porođajne mase, porođajne duljine i opsega glave prema kriterijima za Down sindrom u ovome radu korištene su percentilne krivulje prema studiji Hoffmanna i suradnika, a koja se temelji na rezultatima istraživanja porođajne mase, porođajne duljine i opsega glave za djecu s Down sindromom u Njemačkoj (19). U ovom diplomskom radu istaknuto je da kada se auksološki parametri, dobiveni pri rođenju djece s Down sindromom u ovom istraživanju, usporede s vrijednostima populacije djece s Down sindromom, dobiju se sasvim drugačiji ishodi od onih kada se promatranu djecu uspoređuje s populacijom zdrave djece. Promatrajući, naime, parametar porođajne mase, pri usporedbi ispitanika sa zdravom djecom dobije se rezultat da 49 (66,2%) dječaka i 50 (74,6%) djevojčica sa sindromom Down ima porođajnu masu u urednom rasponu između 10. i 90. centilne vrijednosti. Pri uspoređivanju ispitanika s populacijom djece sa sindromom Down, rezultat je sasvim drugačiji te 58 (78,4%) dječaka i 53 (79,1%) djevojčica ima porođajnu masu u urednom rasponu između 10. i 90. centilne vrijednosti. Pri usporedbi vrijednosti porođajne duljine ispitanika i populacije zdrave djece,

pak, dobije se rezultat da 44 (59,5%) dječaka i 32 (47,8%) djevojčica ima porođajnu duljinu u urednom rasponu između 10. i 90. centilne vrijednosti. Kada se te vrijednosti usporede s onima djece sa sindromom Down, rezultat je drugačiji i 57 (77,0%) dječaka te 59 (88,1%) djevojčica ima porođajnu duljinu u urednom rasponu između 10. i 90. centilne vrijednosti. Konačno, promatrajući parametar opsega glave pri porodu i uspoređujući dobivene vrijednosti ispitanika i one zdrave djece, dobije se rezultat da 22 (38,6%) dječaka i 27 (52,9%) djevojčica sa sindromom Down ima opseg glave pri porodu u urednom rasponu između 10. i 90. centilne vrijednosti. Uspoređujući dobivene vrijednosti s onima djece sa sindromom Down, rezultat je drugačiji te 46 (80,7%) dječaka i 40 (80,0%) djevojčica ima opseg glave pri porodu u urednom rasponu između 10. i 90. centilne vrijednosti. Rezultati dobiveni ovim istraživanjem u skladu su s onima drugih studija navedenih u ovome radu, pa je tako i u našim ishodima naglašenija razlika vezano za opseg glave i porođajnu duljinu, nego za porođajnu masu, kao i u radu francuskih autora (26). Što se, pak, tiče parametra porođajne mase, imajući na umu da smo u našem istraživanju dobili rezultat kako je 27,0% muške i 20,9% ženske novorođenčadi s Down sindromom imalo manju porođajnu masu nego kontrolna zdrava populacija, zanimljiva su istraživanja Morrisa i suradnika, kao i Mircher i suradnika. Navedeni engleski i francuski autori, naime, ističu kako je malo dokaza o usporavanju rasta u prvih 38 tjedana gestacije, dok su djeca rođena nakon tog razdoblja manje porođajne mase od zdrave novorođenčadi (25,26). U ovome su radu prikazane vrijednosti navedenih parametara pri porodu, te bi stoga bilo korisno daljnje istraživanje usmjereno upravo na moguće razlike porođajne mase hrvatske djece s Down sindromom, a ovisno o gestacijskoj dobi pri porodu. Slično tome, turski su autori naveli činjenicu da vrijednost opsega glave djece s Down sindromom sve više opada s mjesecima života u odnosu na zdravu djecu, te bi bilo korisno istraživanje i u tom smjeru, vezano za hrvatsku populaciju djece s Down sindromom (27). Cronk se, pak, posebno usredotočio na usporavanje rasta u visinu, ali i usporavanje povećanja tjelesne mase u djece sa sindromom Down. Zaključio je da je brzina rasta djece s Down sindromom najviše pogođena u prve dvije godine života, a navedene podatke potvrđuju egipatska i kineska studija (29,31,32). Prikazani rezultati pružaju još jedan dodatan razlog za daljnja istraživanja hrvatske djece sa sindromom Down i njihovo detaljnije praćenje, naravno putem percentilnih krivulja specifičnih baš za njih.

6. ZAKLJUČCI

1. Rast djeteta i auksološki parametri izvrstan su pokazatelj zdravstvenog statusa, kako na individualnoj, tako i na populacijskoj razini.

2. Pri izradi percentilnih krivulja, autori izostavljaju djecu sa sindromom Down. Ta se djeca još uvijek u velikom broju zemalja uspoređuju sa zdravom djecom.

3. Potrebno je izraditi percentilne krivulje specifične za hrvatsku djecu sa sindromom Down.

4. Auksološki parametri djece s Down sindromom, promatrani u svjetlu rezultata populacije djece s ovim sindromom, imaju potpuno drugačije implikacije nego kada se te vrijednosti uspoređuju sa zdravom populacijom.

5. Kada se vrijednosti parametara razvoja djece sa sindromom Down uspoređuju s kontrolnom skupinom koja također ima Down sindrom, dobiju se rezultati prema kojima u prosjeku od 50 do 80% promatrane djece spada u normalni središnji raspon između 10. do 90. percentile.

6. Da bi se dobivene vrijednosti razvojnih parametara mogle uspoređivati, hrvatska djeca trebaju se uvrstiti u krivulje za zdravu i potom u one za oboljelu djecu i to prema podatcima stranih država, sve dok se ne izrade hrvatske krivulje.

7. Neispravno tumačenje vrijednosti auksoloških parametara novorođenčadi sa sindromom Down dovodi do pogrešnog zaključka da ta djeca imaju intrauterini zastoj u rastu.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Bljajić D. Fetalni rast. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, i sur., ur. Porodništvo. Zagreb: Školska knjiga; 2009. str. 101-5.
2. Cole TJ. The development of growth references and growth charts. Ann Hum Biol. 2012 Sep;39(5):382–94.
3. Dražančić A. Krivulje fetalnog rasta, usporeni fetalni rast i fetalna dismaturnost. Gynaecol Perinatol 2009;18(1):1–12.
4. Roje D, Tadin I, Marušić J, Vulić M, Aračić N, Vučinović M, i sur. Porodne težine i duljine novorođenčadi u Splitu: opravdanost razvijanja vlastitih referentnih vrijednosti za ocjenjivanje fetalnog rasta. Gynaecol Perinatol 2005;14(2):69-74.
5. Singer Z, Podobnik M. Nasljedne bolesti i trudnoća (genetika reprodukcije). U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, i sur, ur. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 125-34.
6. Đurić K. Biokemijski testovi probira fetalnih anomalija. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, i sur, ur. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 135-8.
7. Glivetic T, Rodin U, Milosevic M, Mayer D, Filipovic-Grcic B, Seferovic Saric M. Prevalence, prenatal screening and neonatal features in children with Down syndrome: a registry-based national study. Ital J Pediatr. 2015; 41: 81.
8. Čulić V. Kliničke osobitosti. U: Čulić S, Čulić V, ur. Sindrom Down. Split: Slobodna Dalmacija; 2008. str. 25-51.
9. Mardešić D, Begović D, Huljev Frković S. Nasljedne i prenatalno stečene bolesti. U: Mardešić D, i sur., ur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 75-125.
10. Karelović D. Prenatalna dijagnostika. U: Čulić S, Čulić V, i sur., ur. Sindrom Down. Split: Slobodna Dalmacija; 2008. str. 221-49.
11. Muttukrishna S. Role of inhibin in normal and high-risk pregnancy. Semin Reprod Med. 2004 Aug;22(3)227-34.
12. Aitken DA, Wallace EM, Crossley JA, Swanston IA, van Pareren Y, van Maarle M, i sur. Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy. N Engl J Med. 1996 May 9;334(19):1231-6.
13. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. N Engl J Med. 1999 Aug 12;341(7):461-7.
14. Podobnik M. Invazivna prenatalna dijagnostika. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, i sur., ur. Porodništvo. Zagreb: Školska knjiga; 2009. str. 139-48.

15. Myrelid A, Gustafsson J, Ollars B, Annerén G. Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. Arch Dis Child. 2002;87(2):97-103.
16. Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schadt K, Freedman DS, i sur. Growth charts for children with Down syndrome in the United States. Pediatrics. 2015;136(5):1204-11.
17. Piro E, Pennino C, Cammarta M, Corsello G, Grenci A, Lo Giudice C, i sur. Growth charts of Down syndrome in Sicily: evaluation of 382 children 0-14 years of age. Am J Med Genet Suppl. 1990;7:66-70.
18. Voigt M, Schneider KT, Jährig K. Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1996 Oct;56(10):550-8.
19. Hoffmann PF, Jung AM, Stierkorb E, Monz D, Gortner L, Rohrer TR. Down syndrome: gestational age-related neonatal anthropometrics for Germany. Neonatology. 2016;109:195-202.
20. Clementi M, Calzolari E, Turolla L, Volpato S, Tenconi R. Neonatal growth patterns in a population of consecutively born Down syndrome children. Am J Med Genet Suppl. 1990;7:71-4.
21. Palmer CG, Cronk C, Pueschel SM, Wisniewski KE, Laxova R, Crocker AC, i sur. Head circumference of children with Down syndrome (0-36 months). Am J Med Genet. 1992 Jan 1;42(1):61-7.
22. Cremers MJ, van der Tweel I, Boersma B, Wit JM, Zonderland M. Growth curves of Dutch children with Down's syndrome. J Intellect Disabil Res. 1996 Oct;40(5):412-20.
23. Styles ME, Cole TJ, Dennis J, Preece MA. New cross sectional stature, weight, and head circumference references for Down's syndrome in the UK and Republic of Ireland. Arch Dis Child. 2002;87:104-8.
24. Ranke MB. Disease specific growth charts, do we need them? Acta Paediatr Scand Suppl. 1989;356:17-25.
25. Morris JK, Cole TJ, Springett AL, Dennis J. Down syndrome birth weight in England and Wales: Implications for clinical practice. Am J Med Genet A. 2015 Dec;167(12):3070-5.
26. Mircher C, Toulas J, Cieuta-Walti C, Marey I, Conte M, González Briceño L. Anthropometric charts and congenital anomalies in newborns with Down syndrome. Am J Med Genet A. 2017 Aug;173(8):2166-75.

27. Tüysüz B, Göknar NT, Oztürk B. Growth charts of Turkish children with Down syndrome. Am J Med Genet A. 2012 Nov;158A(11)2656-64.
28. Toledo C, Alembik Y, Aguirre Jaime A, Stoll C. Growth curves of children with Down syndrome. Ann Genet. 1999;42(2):81-90.
29. Cronk CE. Growth of children with Down's syndrome: birth to age 3 years. Pediatrics. 1978 Apr;61(4):564-8.
30. Aburawi EH, Nagelkerke N, Deeb A, Abdulla S, Abdulrazzaq YM. National growth charts for United Arab Emirates children with Down snydrome from birth to 15 yeras of age. J Epidemiol. 2015;25(1):20-9.
31. Meguid NA, El-Kotoury AI, Abdel-Salam GM, El-Ruby MO, Afifi HH. Growth charts of Egyptian children with Down syndrome (0-36 months). East Mediterr Health J. 2004 Jan-Mar;10(1-2):106-15.
32. Su X, Lau JT, Yu CM, Chow CB, Lee LP, But BW, i sur. Growth charts for Chinese Down syndrome children from birth to 14 years. Arch Dis Child. 2014 Sep;99(9):824-9.
33. Kimura J, Tachibana K, Imaizumi K, Kurosawa K, Kuroki Y. Longitudinal growth and height velocity of Japanese children with Down's syndrome. Acta Paediatr. 2003 Sep;92(9):1039-42.
34. Bertapelli F, Agiovlasitis S, Rossmann Machado M, do Val Roso R, Guerra-Junior G. Growth charts for Brazilian children with Down syndrome: Birth to 20 years of age. J Epidemiol. 2017 Jun;27(6):265-73.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja jest prikazati vrijednosti auksoloških parametara novorođenčadi s Down sindromom rođene u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split u vremenskom razdoblju od 1990. do 2015. godine, a potom i usporediti kategorizacije auksoloških parametara prema normama razvoja za zdravu djecu te prema onima za djecu sa sindromom Down.

Ispitanici i postupci: Provedena je retrospektivna kohortna studija. Uključena su novorođenčad s dokazanom trisomijom 21 rođena u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split u vremenskom razdoblju od 1990. do 2015. godine. Podatci su dobiveni retrospektivno, iz povijesti bolesti majke i djeteta te rađaonskog protokola. Promatrani su auksološki parametri ispitivane novorođenčadi, a koji uključuju porođajnu masu, porođajnu duljinu i opseg glave pri porodu. Dobiveni podatci uspoređivani su s onima zdrave novorođenčadi, a prema studiji Voigta i suradnika, koja se temelji na rezultatima istraživanja porođajne mase, porođajne duljine i opsega glave sve novorođenčadi rođene u Njemačkoj 1992. godine, te onima novorođenčadi sa sindromom Down, a prema studiji Hoffmana i suradnika, koja se temelji na rezultatima istraživanja porođajne mase, porođajne duljine i opsega glave djece s Down sindromom u Njemačkoj.

Rezultati: Pri usporedbi vrijednosti porođajne mase ispitanika s onima zdrave novorođenčadi, dobije se rezultat da su vrijednosti 27,0% muške i 20,9% ženske novorođenčadi ispod 10. percentile, dok su vrijednosti 6,8% muške i 4,5% ženske novorođenčadi iznad 90. percentile. Vrijednosti preostalih 66,2% muške i 74,6% ženske novorođenčadi su u normalnom rasponu od 10. do 90. percentile. Kada se navedene vrijednosti usporede s onima novorođenčadi s Down sindromom, dobije se rezultat da su vrijednosti 10,8% muške i 9,0% ženske novorođenčadi ispod 10. percentile, dok su vrijednosti 10,8% muške i 11,95% ženske novorođenčadi iznad 90. percentile. Vrijednosti preostalih 78,4% muške i 79,1% ženske novorođenčadi su u normalnom rasponu od 10. do 90. percentile. Pri usporedbi vrijednosti porođajne duljine ispitanika s onima zdrave novorođenčadi, dobije se rezultat da su vrijednosti 40,5% muške i 52,2% ženske novorođenčadi ispod 10. percentile, dok nijedno dijete, ni muško ni žensko, nema vrijednosti porođajne duljine iznad 90. percentile. Vrijednosti preostalih 59,5% muške i 47,8% ženske novorođenčadi su u normalnom rasponu od 10. do 90. percentile. Kada se navedene vrijednosti usporede s onima novorođenčadi s Down sindromom, dobije se rezultat da su vrijednosti 21,6% muške i 10,4% ženske novorođenčadi ispod 10. percentile, dok su vrijednosti 1,4% muške i 1,5% ženske novorođenčadi iznad 90. percentile. Vrijednosti preostalih 77,0% muške i 88,1% ženske novorođenčadi su u normalnom rasponu od 10. do 90. percentile. Pri usporedbi

vrijednosti opsega glave pri porodu ispitanika s onima zdrave novorođenčadi, dobije se rezultat da su vrijednosti 61,4% muške i 47,1% ženske novorođenčadi ispod 10. percentile, dok nijedno dijete, ni muško ni žensko, nema vrijednosti opsega glave pri porodu iznad 90. percentile. Vrijednosti preostalih 38,6% muške i 52,9% ženske novorođenčadi su u normalnom rasponu od 10. do 90. percentile. Kada se navedene vrijednosti usporede s onima novorođenčadi s Down sindromom, dobije se rezultat da su vrijednosti 15,8% muške i 14,0% ženske novorođenčadi ispod 10. percentile, dok su vrijednosti 3,5% muške i 6,0% ženske novorođenčadi iznad 90. percentile. Vrijednosti preostalih 80,7% muške i 80,0% ženske novorođenčadi su u normalnom rasponu od 10. do 90. percentile.

Zaključak: Rast i razvoj djece s Down sindromom razlikuje se od rasta i razvoja zdrave djece. Promatrani auksološki parametri (porođajna masa, porođajna duljina, opseg glave pri porodu) i praćenje njihove dinamike tijekom djetinjstva dobar su indikator kako zdravlja, tako i raznih patoloških stanja koja mogu imati utjecaj na rast djeteta. Budući da se promatrani auksološki parametri djece s Down sindromom razlikuju od onih zdrave djece, standardne tablice i krivulje rasta ne bi se trebale koristiti u praćenju djece s ovim sindromom. Postoji, dakle, izrazita potreba za razvijanjem specifičnih percentilnih krivulja za populaciju hrvatske djece s Down sindromom.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title: Evaluation of the development parameters of the newborns with Down syndrome

Objective: The aim of this study is to present development parameters of newborns with Down syndrome born in the University Hospital of Split from 1990. to 2015., as well to compare the categorizations of development parameters according to development standards for healthy newborns and the ones for the newborns with Down syndrome.

Patients and methods: A retrospective cohort study was carried out. The study involved newborns with proved trisomy 21 who were born in the University Hospital of Split from 1990. to 2015. Relevant data was collected retrospectively, from medical history of the mother and the child, as well from the delivery protocol. Development parameters, which include birth weight, birth length and birth head circumference, were observed. Collected data was first compared with the data for the healthy newborns that we got from the study of Voigt, which was based on the values of development parameters for all newborns from Germany in 1992. Then our data was compared with the data of the newborns with Down syndrome that we got from the study of Hoffman, which was based on the values of development parameters for newborns with Down syndrome in Germany.

Results: When we compared the birth weight values of our subjects with the ones of the healthy newborns, we got the result that the values of 27,0% male and 20,9% female newborns are beneath the 10th percentile, while the values of 6,8% male and 4,5% female newborns are above the 90th percentile. The values of the remaining 66,2% male and 74,6% female newborns are in the normal range between the 10th and the 90th percentile. When we compared those values with the ones of the newborns with Down syndrome, we got the result that the values of 10,8% male and 9,0% female newborns are beneath the 10th percentile, while the values of 10,8% male and 11,95% female newborns are above the 90th percentile. The values of the remaining 78,4% male and 79,1% female newborns are in the normal range from 10th to 90th percentile. When we compared the birth length values of our subjects with the ones of the healthy newborns, we got the result that the values of 40,5% male and 52,2% female newborns are beneath the 10th percentile, while none of the subjects have birth length values above the 90th percentile. The values of the remaining 59,5% male and 47,8% female newborns are in the normal range between the 10th and the 90th percentile. When we compared those values with the ones of the newborns with Down syndrome, we got the result that the values of 21,6% male and 10,4% female newborns are beneath the 10th percentile, while the values of 1,4% male and 1,5% female newborns are above the 90th percentile. The values of the remaining 77,0% male

and 88,1% female newborns are in the normal range from 10th to 90th percentile. When we compared the birth head circumference values of our subjects with the ones of the healthy newborns, we got the result that the values of 61,4% male and 47,1% female newborns are beneath the 10th percentile, while none of the subjects have values of the birth head circumference above the 90th percentile. The values of the remaining 38,6% male and 52,9% female newborns are in the normal range between the 10th and the 90th percentile. When we compared those values with the ones of the newborns with Down syndrome, we got the result that the values of 15,8% male and 14,0% female newborns are beneath the 10th percentile, while the values of 3,5% male and 6,0% female newborns are above the 90th percentile. The values of the remaining 80,7% male and 80,0% female newborns are in the normal range from 10th to 90th percentile.

Conclusion: Growth and development of children with Down syndrome differ from the ones of the healthy children. Observed development parameters (birth weight, birth length, birth head circumference) and the changes in their dynamics through childhood can be a good indicator not just of health, but also of various pathological conditions that may have influence on the children's growth. Since there is a difference between the observed development parameters of the children with Down syndrome and the ones of the healthy children, standard growth charts should not be used for children with Down syndrome. Therefore, there is a distinct need to develop percentile curves special for the population of the Croatian children with Down syndrome.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Petra Kalajžić

Datum i mjesto rođenja: 22.08.1993., Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Petravićeva 9, Split

E-mail: petra.kalajzic@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2000. – 2008. Osnovna škola „Brda“, Split

2008. – 2012. Zdravstvena škola Split, smjer farmaceutski tehničar

2012. – 2018. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program medicina

ZNANJA I VJEŠTINE:

Aktivno se služim engleskim jezikom.