

Kliničke osobitosti novorođenčadi sa sindromom Down rođenih u KBC Split od 1989. do 2015. godine obzirom na spol, gestacijsku dob i dob majke

Vilenica, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:783457>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-05**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana Vilenica

**KLINIČKE OSOBITOSTI NOVOROĐENČADI SA SINDROMOM DOWN
ROĐENIH U KBC SPLIT OD 1989. DO 2015. GODINE OBZIROM NA SPOL,
GESTACIJSKU DOB I DOB MAJKE**

Diplomski rad

Akadska godina: 2015./2016.

Mentorica:

doc. dr. sc. Ivana Unić, dr. med.

Split, srpanj 2016.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana Vilenica

**KLINIČKE OSOBITOSTI NOVOROĐENČADI SA SINDROMOM DOWN
ROĐENIH U KBC SPLIT OD 1989. DO 2015. GODINE OBZIROM NA SPOL,
GESTACIJSKU DOB I DOB MAJKE**

Diplomski rad

Akadska godina: 2015./2016.

Mentorica:

doc. dr. sc. Ivana Unić, dr. med.

Split, srpanj 2016.

SADRŽAJ

1. UVOD	
1.1. Definicija i povijest sindroma Down	1
1.2. Epidemiologija sindroma Down	2
1.2.1. Incidencija	2
1.2.2. Čimbenici rizika	2
1.3. Genetika sindroma Down	3
1.3.1. Nastanak trisomije 21	3
1.3.2. Prenatalna dijagnostika trisomije 21	5
1.3.3. Genetsko informiranje	6
1.4. Kliničke osobitosti djece sa sindromom Down	7
1.4.1. Glava i vrat	7
1.4.2. Želučano-probavni sustav	7
1.4.3. Dišni sustav	7
1.4.4. Imunosni sustav i hormoni	8
1.4.5. Mokraćni i urogenitalni sustav	8
1.4.6. Živčani sustav	8
1.4.7. Kardiovaskularni sustav	9
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	10
3. ISPITANICI I METODE	12
3.1. Ustroj i protokol istraživanja	13
3.2. Subjekti istraživanja	13
3.3. Mjerenja i druga opažanja	13
3.4. Statistička analiza	14
4. REZULTATI	15
5. RASPRAVA	27
5.1. Kliničke osobitosti novorođenčadi sa SD obzirom na dob majke	28
5.2. Kliničke osobitosti novorođenčadi sa SD obzirom na gestacijsku dob	28
5.3. Kliničke osobitosti novorođenčadi sa SD obzirom na spol	29
5.4. Kliničke karakteristike novorođenčadi sa SD	29
6. ZAKLJUČCI	33
7. LITERATURA	35
8. SAŽETAK	41

9. SUMMARY	44
10. ŽIVOTOPIS	47

PSALAM ZA UČENJE

Gospodin je moj učitelj. Ničeg se ne bojim. On će me učiti u svemu. On me vodi na ocean znanja. On odgovara na sve moje sumnje. On me puni svojom mudrošću i vodi putem znanja. Neću se bojati ni najtežeg ispita jer je Gospodin sa mnom. Njegova riječ i obećanja uvijek me jačaju.

On mi čini lakom i najtežu materiju. On mi glavu prelijeva svojim znanjem. On mi daje svoje blagoslove za učenje kroz sve vrijeme moga učenja. Ja ću biti Isusu uvijek vjeran učenik, on je moj Učitelj.

Zahvaljujem svojim roditeljima Marku i Ani, sestrama i nećacima na ljubavi, strpljenju i podršci tijekom školovanja. Hvala mom zaručniku Milanu na molitvi.

1. UVOD

1.1. Definicija i povijest sindroma Down

Sindrom Down (SD) je najčešća klinički važna kromosomopatija uzrokovana viškom genetičkog materijala na 21. kromosomu (1). U dječjoj patologiji je najčešći prepoznatljiv uzrok umnoj zaostalosti (2).

Kroz povijest se u literaturi susreće pod raznim imenima. Za vrijeme precitogenetičke ere liječnik John Langdon Down je u svom djelu iz 1866. godine pod nazivom „Observations on the ethnic classification of idiots“ prvi opisao skup karakteristika i nazvao ga „mongolizam“ ili „mongoloidizam“. Fraser i Mitchell su još 1876. godine opisali 62 djece nazvavši ih „Kalmack idioti“. W.W. Ireland je 1877. godine, u djelu „On idiocy and imbecility“, također iscrpno opisao klinički oblik SD. Sir Archibald Garrod, otac biokemijske genetike, otkriva 1898. godine učestalost srčanih grešaka kao uzrok njihove rane smrtnosti (2).

U Hrvatskoj je prvi puta, pod imenom „mongoloidna idiotija“, ovaj entitet spomenuo pedijatar Ivan Kohler na VII. skupštini Zbora liječnika Hrvatske, održanoj 30. rujna 1925. godine. Prvi pisani rad o SD u nas objavljen je 1936. godine kada je pedijatrica Đurđa Mušić-Severova opisala dvojke od kojih je jedno bilo normalno, a drugo „mongoloidni idiot“ (2).

Do zaokreta dolazi u eri citogenetike – znanosti koja se bavi proučavanjem nasljedne tvari u stanicama. Nizozemski oftalmolog Waardenburg, u svom udžbeniku o očnim bolestima 1932. godine, upozorava citologe da bolje gledaju citogenetičke preparate nekih bolesnika, jer misli da podrijetlo nekih bolesti potječe od promjene čitavog kromosoma ili genoma. Naime, smatrao je da je u tom procesu vjerojatno poremećena mejotska (redukcijska) dioba kojom nastaju zametne stanice čovjeka, gamete. Također je primijetio da se to nerazdvajanje češće događa u starijih majki. Ne samo Waardenburg, već i Bleyer (1934.), Penrose (1939.) i pedijatar Fanconi (1939.) su upozoravali na moguću kromosomsku abnormalnost kao etiopatogenetski čimbenik u razvoju SD. Hrvatski pedijatar profesor Ernest Mayerhofer (1939.) je pretpostavio neravnotežu genoma uvjetovanu majčinom diobom i pobačajima kao mogućim čimbenikom pri začeću ploda sa SD (2). Vođena zabludom koju je postavio američki humani genetičar Theophilus Shickel Painter još 1922. godine da genom čovjeka čini 48 kromosoma Ursula Mittwoch, suradnica čuvenog engleskog populacijskog genetičara Lionel Penrose-a, u okviru svog doktorata 1952. godine dolazi do krivog zaključka da i osobe sa SD imaju u svojim gametama 24, a u somatskim stanicama 48 kromosoma, „kao

i sve normalne ljudske jedinke“. Prvi koji su se hrabro usprotivili Painteru su bili dvojica mladih švedskih citogenetičara Joe Hin Tjio i Albert Levan koji su 1956. godine poboljšanom tehnologijom kultiviranja stanica embrija ustvrdili postojanje 46 kromosoma u genomu normalna čovjeka. Samo dvije godine kasnije, krajem 1958. godine francuski pedijatar Jerome Lejeune sa svojim suradnicima iz pripravaka jezgara stanica dobiveni punkcijom koštane srži otkriva višak jednog malog kromosoma i time daje molekularnu osnovu SD, odnosno trisomije 21 (2).

U Hrvatskoj su već 1959. godine pedijatrica Ljiljana Zergollern i endokrinolog Danilo Tepavčević pod vrlo primitivnim uvjetima uspjeli citogenetički ispitati kratkotrajnu kulturu stanica koštane srži i u staničnim jezgrama izbrojiti 47 kromosoma (2).

1.2. Epidemiologija sindroma Down

1.2.1. Incidencija

Incidencija SD je različita u različitim zemljama, a ovisi o tome provode li se programi ranog probira na SD i druge malformacije te postoji li mogućnost prekida trudnoće na zahtjev (3,4).

Prema Rubensu i suradnicima incidencija je 1 : 650 živorođene djece (5). U istraživanju iz 2012.godine Hickey i suradnici izvještavaju o incidenciju 1 : 691 živorođene djece (6). Međutim, ove stope variraju ovisno o majčinim godinama. U majki koje imaju 45 godina i više, incidencija raste na 1: 30 živorođene djece (5).

Prema današnjim procjenama u svijetu je učestalost novorođenih s ovom bolešću 1:600-800 poroda (7,8).

1.2.2. Čimbenici rizika

Na temelju dosadašnjih epidemioloških istraživanja, uočeno je da je jedini čimbenik koji mijenja učestalost SD životna dob majke (9). Dob oca je još uvijek problem o kojem postoje kontroverzna mišljenja, međutim većina stručnjaka misli da očevi iznad 41 godine

također češće doživljavaju mejozu s anuploidijom (10). O utjecaju dobi oca na pojavu SD zasad nema izravnih dokaza o njihovoj povezanosti (11).

Gotovo identična povezanost incidencije SD sa životnom dobi trudnica nađena je kod ispitivane populacije obuhvaćene projektom EUROCAT-a i ispitivane populacije na području srednje Dalmacije u radu dr. Đirlića koja je obuhvaća: Split, Solin, Kaštela, Trogir, Sinj i dio Dalmatinske zagore, o kojoj zdravstvenu skrb vode navedeni gradovi, te otoke Čiovo, Brač i Hvar. Uočeno je da rizik rađanja djece s trisomijom 21 slobodnog tipa polagano raste do 34. godine života, a od 35. godine incidencija SD naglo se povećava. Novorođenčad majki u dobi od 35-39 godina su oko 3,5 puta, a u majki u dobi od 40 i više godina oko 15,5 puta češće bila pogođena SD od novorođenčadi majki mlađih od 35 godina. Rizik rađanja djece s trisomijom 21 slobodnog tipa oko 2,7 puta je veći kod trudnica sa 30 i više godina negoli kod majki u dobi od 30 godina. Međutim, suprotno očekivanju, niti jedna od 57 trudnica u dobi od 45 i više godina nije rodila dijete sa SD (9).

Iz navedenog vidimo da je SD češći u starijih roditelja, međutim jednako tako se zna da majka koja je jednom rodila dijete sa SD, bez obzira na svoju starost, ima 5 puta veći rizik da opet rodi dijete sa SD nego žena iste starosti. Ovo se odnosi na majke koje su rodile dijete sa slobodnim (regularnim) oblikom SD. Oba jednojajčana blizanca su u pravilu zahvaćena trisomijom 21, dok je u dvojajčanih jedan zahvaćen, a drugi normalan (10).

1.3. Genetika sindroma Down

1.3.1. Nastanak trisomije 21

Trisomija na 21 kromosomu vodeća je genotipska promjena bez koje nema dijagnoze SD (10). Njegov glavni uzrok je nerazdvajanje kromosoma, koje nastaje tijekom mejoze – nastanka spolnih stanica (regularna trisomija), tijekom mitoze – dioba stanica zametka (mozaicizam) ili u patološkom razdvajanju kromosoma u translokacijama koje uključuju 21. kromosom (translokacijski oblici) (12).

SD najčešće nastaje nerazdvajanjem kromosoma u majke u I. mejotskoj diobi i četiri puta je češće nego nerazdvajanje u II. mejotskoj diobi. Tijekom spermatogeneze u oca nerazdvajanje nastaje u 5 % i tada najčešće u II. mejotskoj diobi (13). Regularni tip trisomije 21 koji nastaje uslijed narazdvajanja u mejozi nalazi se u 93% osoba sa SD (14).

Mitotsko nerazdvajanje nastaje nakon oplodnje, tijekom prvih dioba stanica kojima započinje rast ploda. Može se dogoditi i da je oplodena jajna stanica-zigota u početku imala tri kromosoma 21, ali se tijekom daljnjih dioba stanica, u jednoj ili više staničnih linija, izgubio suvišni kromosom 21. Druga je mogućnost da je zigota imala uredni broj kromosoma, ali da je prilikom daljnjih dijeljenja, uslijed mitotske pogreške, nastala trisomija u jednoj staničnoj liniji, dok je drugi dio stanica zadržao uredan broj kromosoma. Takvo stanje naziva se mozaicizam. Javlja se u 2-4% SD (15). Osoba s mozaicizmom može imati uredni kariotip u stanicama krvi, ali trisomiju 21 u fibroblastima kože (16). Zastupljenost aberantnih stanica sa suvišnim 21. kromosomom ovisi o vremenu nastanka nerazdvajanja. Što se ono javilo ranije, tijekom embriogeneze, osoba će imati veći broj trisomičnih stanica te jače izražene kliničke simptome trisomije (17).

SD koji nastaje kao posljedica strukturnih poremećaja kromosoma nalazi se u 5% osoba. Najčešće je riječ o Robertsonovim translokacijama, a jedan od roditelja je mirni nositelj (18). Ako je u onih s Robertsonovom translokacijom uključen 21. kromosom, rađa se dijete sa SD. Kod homologne translokacije 21q/21q uvijek će se rađati bolesno dijete, jer se stvaraju samo dvije vrste spolnih stanica – disomične, što rezultira rađanjem djeteta s trisomijom 21, i nulisomične što pak rezultira stvaranjem zigote s monosomijom 21 koja se u pravilu spontano pobraćuje. Ako je riječ o nehomolognim translokacijama koje uključuju kromosom 21 (npr. 14q/21q, 15/21q), tijekom mejoze će, prilikom sljublivanja homolognih kromosoma (u pahitenu), umjesto bivalenata, nastati formacije zvane trivalenti. Njihovim razdvajanjem nastat će više vrsta gameta: normalne, balansirane i nebalansirane, a od njih trisomije i monosomije kromosoma uključenih u trivalent. Osobe s nehomolognom Robertsonovom translokacijom mogu roditi potpuno zdravo dijete, nositelja Robertsonove translokacije (alternirajuća segregacija) te djecu s trisomijama ili monosomijama kromosoma uključenih u strukturni poremećaj (adjacent segregacija). Monosomične će se zigote u pravilu pobraćiti, a također i neke trisomične (npr. kromosom 14 ili 15), dok će zigota s trisomijom 21 vjerojatno preživjeti. Rizik rađanja bolesnog djeteta u nositelja nehomolognih Robertsonovih translokacija, koje uključuju kromosom 21, ovisi o spolu roditelja koji ima translokaciju. Kada je translokacija naslijeđena od majke rizik za trisomiju 21 iznosi 10-15%, a kod oca 2-3%. Rizik je empirijski, a mijenja se i u odnosu na veličinu drugog kromosoma uključenog u translokaciju. U 75% roditelji imaju uredni kariotip, a nebalansirana promjena nastaje de novo (14).

1.3.2. Prenatalna dijagnostika trisomije 21

Prenatalna dijagnostika, uključujući ultrazvuk i analizu majčinog seruma, dio je rutinske obrade trudnica (19,20).

Neinvazivni testovi probira kao što je dvostruki test, obavlja se tijekom prvog tromjesječja, dok trostruki i četverostruki test se izvodi tijekom drugog tromjesječja (21,22).

Dvostruki test uključuje plazmatski protein A udružen s trudnoćom (PAPP-A) i beta podjedinicu slobodnog humanog korionskog gonadotropina (slobodni β -hCG). Povišena razina slobodnog β -hCG sa sniženom razinom PAPP-A povezuje s povećanim rizikom na SD (23). Probir se provodi između 11. i 14. tjedna gestacije (24). U test možemo uključiti i fetalni nuhalni nabor, koji se zajedno s ova dva naziva kombinirani test probira. Mogućnost otkrivanja raste na zavidnih 85% uz 5% lažno pozitivnih rezultata (25).

Ostali biljezi koji su vidljivi u prvom trimestru na ultrazvučnom pregledu su kratka čeljust, odsutnost nazalne kosti, reverzan protok u duktusu venozusu mjeren doplerom. Postoji jaka povezanost između odsustva nazalne kosti u prvom tromjesječju i trisomije 21 kao i ostalih kromosomskih abnormalnosti (26).

U drugom se trimestru testovi probira obično izvode između 15. i 17. tjedna gestacije, najkasnije do 20. tjedna. Od testova provodi se UZV i trostruki-test koji uključuje alfa fetoprotein (AFP), nekonjugirani estriol (μ E3) i slobodni β -hCG ili četverostruki-test koji uz ova tri uključuje i inhibin A (27). Razine alfa fetoproteina i nekonjugiranog estriola su snižene u SD, dok su razine slobodnog β -hCG i inhibina A povišene (26). Trostruki test postaje zlatni standard u probiru trudnica sa SD sa stopom otkrivanja 69% uz 5% lažno pozitivnih rezultata (28). Novije studije govore kako je najbolji test probira drugog tromjesječja tzv. četverostruki test čime stopa otkrivanja dostiže 76% uz 5% lažno pozitivnih nalaza (29,30).

Fenotipske karakteristike fetusa sa SD koje možemo prepoznati ultrazvučnim pregledom su: ravan profil, nuhalni nabor 6 mm i veći, cistični higrom vrata, kratak femur i humerus, hipoplastična srednja falanga malog prsta, klinodaktilija petog prsta, brahicefalija, blaža hidronefroza, kratki vrat, nisko postavljene uši, 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 jednog biljega znatno doprinosi stopi otkrivanja SD, što zovemo kumulativni rizik (31).

Dijagnostički testovi koji se rade kod trudnica sa visokim rizikom rađanja djeteta sa SD uključuju biopsiju korionskih resica (eng. chorionic villus sampling, CVS) i amniocentezu vođenu ultrazvučnim nadzorom. CVS se može raditi transcervikalnim ili transabdominalnim putem od 12. do 14. tjedna, dok se amniocenteza radi između 15. i 18. tjedna gestacije (21). Integrirani test probira prvog i drugog tromjesječja koji se koriste za procjenu rizika SD, uključuje u prvom tromjesječju kombinirani test, dok u drugom tromjesječju tzv. četverostruki test (32).

Danas se u svijetu koristi Harmony prenatalni test koji je klinički najispitaniji cfDNA (izvanstanični fetalni DNA) test probira za trisomije 21, 13 i 18 te aneuploidije spolnih kromosoma. Nakon 10. tjedna trudnoće analizom krvi trudnice Harmony testom se s visokom točnošću postavlja sumnja na postojanje kromosomskih abnormalnosti. Osjetljivost Harmony testa pri otkrivanju SD blizu je 100% sa lažno negativnim rezultatima manjim od 0,5% (33).

1.3.3. Genetsko informiranje

Kariotipizacija ploda rutinski se preporučuje svim trudnicama iznad 35 godina, a materijal se najčešće dobiva ranom amniocentezom, a rjeđe CVS. Time se pojavio biološko-statistički paradoks pa trudnice ispod 35 godina češće rađaju djecu s kromosopatijom. Zbog toga je stajalište struke kako se svim ženama treba ponuditi probir prije 20. tjedna, što je i službena preporuka Američkog udruženja opstetričara i ginekologa objavljena 2007. godine (34).

Genetičko informiranje te ustvrđivanje prenatalnog rizika za razvoj SD temelji se na dobrovoljnom pristanku budućih roditelja (35). U procesu genetičkog informiranja buduće se roditelje upoznaje s mogućnostima neinvazivnih i invazivnih metoda dijagnostike ili probira, mogućnostima lažno pozitivnih i negativnih nalaza, eventualnoj potrebi ponavljanja pretraga, mogućim rizicima spontanog pobačaja u slučaju invazivnih metoda i slično. Informiranje je neizravno i treba sadržavati sve dobrobiti, ali i negativne strane prenatalnog ispitivanja. Roditelji moraju dati pismeni pristanak za provođenje testova. Ako se ustvrdi da plod nosi trisomiju 21, roditeljima treba dati detaljnu i suvremenu informaciju o ovom poremećaju te im pomoći da, uz razumijevanje svih činjenica, donesu vlastitu odluku o daljnjem tijeku trudnoće te ih ovisno o odluci uputiti na daljnje praćenje (14).

1.4. Kliničke osobitosti djece sa sindromom Down

1.4.1. Glava i vrat

Djeca sa SD imaju glavu smanjena opsega (mikrocefalija). Oblik glave je pretežno brahicefaličan, rjeđe dolichocefaličan (36). Zatiljak im je plosnat. Oči su koso „mongoloidno“ položene, šire razmaknute (hipertelorizam), na medijalnom očnom kutu postoji nabor kože, epikantus, a uz obod šarenice bijele, Brushfieldove pjege (1). Imaju udubljen korijen nosa, nosnice su uvrnute prema gore, a filtrum nosa im je zaravnjen (39). Usta su široko otvorena, spuštenih usnih kutova sa velikim, izbočenim, izbrazdanim i geografskim jezikom i visoko postavljenim nepcem. Donja čeljust im je malena, dok se rjeđe javlja rascjep usnice i nepca. Često je prisutna i nepravilna denticija. Uške su malene, dismorfične, loše položene. U 90% oboljelih javlja se i naglušost konduktivnog tipa, uzrokovana najčešće kroničnom sekretornom upalom srednjeg uha. Vrat im je kratak s pojačanim kožnim naborima (37).

1.4.2. Želučano-probavni sustav

Gastrointestinalne anomalije koje se javljaju kod djece sa SD sa ukupnom učestalošću od 7% su dudoenalna stenoza, odnosno atrezija sa 1%, Hiršprungova bolest sa 0,8%, ezofagealna atrezija sa ili bez traheoezofagealne fistule sa 0,4% i stenoza pilorusa sa 0,3% (38). Zanimljivo je to da Freeman i suradnici u svom izvještaju iz 2009.godine govore da nema povezanosti između gastrointestinalnih anomalija i trisomije 21, majčinih godina ili spola i dobi dojenčeta među djecom upisanih u Atlanti/ Nacionalnom projektu SD (38). U Italiji je prevalencija celijakije u djece sa SD oko 5% što je u skladu sa učestalošću inače u djece sa SD, manifestirajući se u klasičnoj formi sa dijarejom i povraćanjem u 65% slučajeva, odnosno u tihom obliku u 20% i sa atipičnim simptomima kao što su niski rast i anemija u 11% slučajeva (39). Razlog tako visoke prevalencije celijakije kod djece sa SD još nije utvrđen. Gastroezofagealni refluks i konstipacija su čest problem u djece sa SD i učestalost ovih smetnji su veće kod njih nego u zdrave djece (40).

1.4.3. Dišni sustav

Bolesti donjih dišnih puteva, kao što su pneumonija, opstruktivni bronhitis i laringitis, najčešći su razlog akutne hospitalizacije djece (37).

Najčešće smetnje gornjih dišnih putova su opstrukcija nosa s disanjem na usta, produžena nazalna sekrecija, hrkljanje u snu, opstruktivna apneja tijekom spavanja, protruzija jezika, kronična sekretorna upala srednjeg uha (37).

1.4.4. Imunosni sustav i hormoni

U oboljelih se osoba opažaju i promjene imunosnog sustava. Snižene su vrijednosti ukupnog broja limfocita, limfocita T i B te limfocita CD4+ i CD8+. Povećana je incidencija prolazne leukemoidne reakcije, akutne megakariocitne leukemije hipotiroidizma i šećerne bolesti (37). Procjenjuje se da je leukemija 15-20 puta češća u djece sa SD (41).

1.4.5. Mokraćni i urogenitalni sustav

Prevalencija malformacija mokraćnog trakta je 3,2% u djece sa SD. Postoji visok rizik za cističnu displaziju bubrega, bubrežnu agenezu, hidronefrozu. Rizik ektopičnog bubrega i opstrukcije ureteropelvičnog spoja je nizak kod djece sa SD (42). Moguće su i druge anomalije kao što su kriptorhizam, ekstrofija mokraćnog mjehura, stražnja valvula uretre, hipospadija, testikularna mikrolitijaza, maligniteti testisa i infertilnost. Najčešće mokraćne bolesti su bubrežna hipoplazija, multicistični bubreg i opstruktivna uropatija (43).

1.4.6. Živčani sustav

Djeca sa SD počinju sjediti, govoriti i hodati kasnije nego njihovi zdravi vršnjaci. Tipične makroskopske promjene mozga, smanjen broj neurona, zastoj sazrijevanja neurona i sinapsa odgovorni su za umnu zaostalost koja je temeljni znak SD. Epilepsija je 5 do 10 puta češća u oboljele djece nego u zdrave. Atlanto-okcipitalna nestabilnost i skrivena stenoza spinalnog kanala mogu povećati rizik razvoja mijelopatija zbog hipoplazije C-1 (40). Veza između Alzheimerove bolesti i SD je dosta istražena. Osobe sa SD imaju povišen rizik, čak 40% njih iznad 40 godina obolijeva od Alzheimerove bolesti (44).

1.4.7. Kardiovaskularni sustav

SD je usko povezan sa strukturnim i funkcijskim bolestima srca nastalih uslijed pogrešaka tijekom razvoja srca i s time je glavni uzrok smrti tijekom prve dvije godine života u ovoj populaciji (45).

Nedavna studija u Ujedinjenom Kraljestvu govori o incidenciji kardiovaskularnih abnormalnosti od 42% u populaciji djece sa SD, dok se prevalencija kongenitalnih srčanih bolesti kreće između 40% i 76% (46,47). Najčešće prirodene srčane greške vezane uz SD su atrijsko-ventrikulski septumski defekt (AVSD) (45%) i izolirani defekt ventrikulskog septuma (VSD) (35%), dok su manje česti izolirani defekt atrijskog septuma tip sekundum (ASD II) (8%), izolirana tetralogija Fallot (4%) i izolirani perzistentni duktus arteriosus (PDA) (48). Glavna komplikacija srčanih anomalija kod SD je plućna arterijska hipertenzija, koja može progredirati do kardiogenog šoka, odnosno smrti. Rečeno je da je incidencija VSD niska zato što se VSD spontano zatvori kao rezultat odgovarajuće dostupnosti kisika tijekom ranog intrauterinog života. U zemljama s visokom nadmorskom visinom ponekad je povećana incidencija VSD-a zbog zakašnjelog zatvaranja (49). Pojavom ispitivanja markera u serumu, amniocenteze, fetalne ehokardiografije, tehnologije DNA mikropostrojima i funkcijske analize fetalnog srca omogućili su rano otkrivanje prirodnih srčanih grešaka u fetusa s mogućim SD. Štoviše, većina anomalija u dojenčadi sa SD navodno su pogodne za kompletnu kiruršku korekciju sa „single ventricle palliation“ (palijativna operacija srca kojom se zaobilazi desni ventrikul i stvara se shunt između vene cave i pulmonalnih krvnih žila) preporučenu djeci sa kompleksnim srčanim anomalijama. Transplataciju srca s uspješnim ishodom također je opisana kod dvoje djece (jedno s kardiomiopatijom, drugo sa srčanim zatajenjem u završnoj fazi) sa SD. Od 1996. do 2006.godine, stopa jednogodišnjeg preživljenja za djecu kojoj je dijagnosticirana srčana disfunkcija bila je 94% zbog smanjenja postoperativnih komplikacija (46). Retrospektivno promatranje kohortnih studija u osam i pol godišnjem razdoblju istaknula je nedovoljnu prevenciju za odrasle sa SD i autori preporučuju da bi se prikladnim probirom i ranim otkrivanjem komorbiditeta povezanih sa SD i pridržavanjem preventivnih zdravstvenih preporuka poboljšali klinički ishodi u ovoj populaciji (50).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj provedenog istraživanja bio je ispitati kliničke osobitosti novorođenčadi sa sindromom Down obzirom na spol, gestacijsku dob i dob majke, rođenih u KBC Split od 1989. do 2015. godine.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj i protokol istraživanja

Istraživanje je organizirano kao presječna retrospektivna epidemiološka studija. U studiju su uključena novorodjenčad s dokazanom trisomijom 21 rođena u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split od 1989. do 2015. godine. Podaci su dobiveni iz povijesti bolesti majke i djeteta te radaonskog protokola.

3.2. Subjekti istraživanja

U razdoblju od 1989. do 2015. godine na Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split rođeno je 162 djece sa SD. Ukupan broj novorođene djece u tom razdoblju je 125 970 novorođenih. Promatrana su djeca s dokazanom trisomijom 21 te njihove majke. Retrospektivno je ispitan perinatalni ishod 162 djece kod kojih je zbog kliničke sumnje učinjena i potvrđena dijagnoza SD.

3.3. Mjerenja i druga opažanja

Kod genetički dokazanog SD promatrane vrijednosti su bile:

- ❖ sociodemografski podaci o majci (starost)
- ❖ podaci o novorođenčetu:
 - spol, godina rođenja, gestacijska dob (32-37, 37-42)
 - citogenetski nalaz (regularni tip trisomije 21, translokacija 14/21, translokacija 21/22, mozaicizam)
 - tjelesna masa (<3000, 3000-4000, >4000 grama)
 - duljina (<49, 49-51, >51cm)
 - opseg glave (<34, 34-35, >35 cm)
 - muskulatura (hipotonus, normalan tonus)
 - ultrazvučni nalaz srca [VSD, defekt endokardijalnog jastučića (atrijalni septalni defekt tip primum-ASD I, zajednički atrioventrikularni kanal-AV canalis communis), ASD II, PDA, ADS II + PDA, Tetralogija Fallot, uredan nalaz]

- gastrointestinalni trakt (odsustvo greške, atrezija anusa, atrezija crijeva, atrezija duodenuma)
- ultrazvučni nalaz mozga [oštećenje bijele tvari, intrakranijska krvarenja, malformacije SŽS Dandy-Walker, ventrikulomegalija, uredan nalaz]

3.4. Statistička analiza

Podaci su prikazani tabelarno. Statistička analiza je učinjena u programskom paketu Statistical Package for Social Sciences version 19 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). U obradi rezultata korišteni su postupci svojstveni deskriptivnoj statistici. Da bismo ustanovili razlikuju li se ispitanici u mjernim svojstvima primijenili smo χ^2 -test. Primijenjen je Fisherov exact test and Yatesova korekcija za 2×2 tablice. Odabrana širina intervala pouzdanosti rezultata iznosi 0.95-0.99 uz vjerojatnost pogreške $p < 0.05$, odnosno $p < 0.01$.

4. REZULTATI

Tablica 1. Utjecaj dobi majke na pojavnost SD.

DOB MAJKE (godine)	Broj	Postotak (%)
15-20	6	3,7
21-25	24	14,8
26-30	29	17,9
31-35	44	27,2
36-40	24	14,8
>41	22	13,6
Ukupno	149	92,0
Nedostupno	13	8,0
Ukupno	162	100,0

U tablici 1. prikazana je dob majke u trenutku poroda, čijoj je novorođenčadi genetički dokazan SD. Najveći broj novorođenčadi s SD 27,2% (44/162) nalazi se kod majki u dobi od 31-35 godina, a najmanji 3,7% (6/162) nalazi se kod majki u dobi od 15-20 godina. Podaci su bili nedostupni za njih 8% (13/162).

Tablica 2. Spol djece oboljele od SD.

Spol	Broj	Postotak (%)
Muško	83	51,2
žensko	79	48,8
Ukupno	162	100,0

U tablici 2. prikazan je spol djece sa SD iz koje se vidi gotovo jednaka učestalost i kod muškog 51,2% (83/162) i kod ženskog spola 48,8% (79/162).

Tablica 3. Tjedan gestacije pri porodu djece oboljele od SD.

Tjedan gestacije	Broj	Postotak (%)
32-37	29	17,9
37-42	133	82,1
Ukupno	162	100,0

Tablica 3. Prikazuje gestacijsko razdoblje u trenutku poroda. Većina djece 82,1% (133/162) rođena je u urednom terminu.

Tablica 4. Citogenetski nalaz djece oboljele od SD.

Citogenetski nalaz	Broj	Postotak (%)
Regularni tip	157	96,9
Translokacija 14/21	1	0,6
Translokacija 21/22	1	0,6
Mozaicizam	3	1,9
Ukupno	162	100,0

U tablici 4. prikazan je citogenetski nalaz kod djece oboljele od SD. Najviše je djece s regularnim tipom trisomije 96,9% (157/162). Samo 1,9% (3/162) djece imalo je mozaični oblik, a 1,2% (2/162) translokacijski oblik.

Tablica 5. Tjelesna masa djece oboljele od SD pri porodu.

Tjelesna masa djeteta (g)	Broj	Postotak (%)
< 3000	86	53,1
3000 - 4000	73	45,1
>4000	3	1,9
Ukupno	162	100,0

Tablica 6. Tjelesna duljina djece oboljele od SD pri porodu.

Tjelesna duljina djeteta (cm)	Broj	Postotak (%)
<49	91	56,2
49-51	61	37,7
> 51	10	6,2
Ukupno	162	100,0

Tablica 7. Opseg glave djeteta oboljela od SD.

Glava djeteta (cm)	Broj	Postotak (%)
< 34	53	32,7
34-35	97	59,9
>35 cm	12	7,4
Ukupno	162	100,0

Tablice 5-6. prikazuju tjelesnu masu i tjelesnu duljinu djece oboljele od SD mjerene pri porodu. Uočeno je da više od polovice takve djece ima tjelesnu masu <3000 grama i tjelesnu duljinu <49 cm.

Tablica 7. prikazuje opseg glave djece oboljele od SD. Vidimo da je 32,7% (53/162) djece mikrocefalično. Normalan opseg glave ima njih 59,9% (97/162).

Tablica 8. Srčane greške kod djece oboljele od SD.

Srčana greška	Broj	Postotak (%)
VSD	17	23,6
Defekt endokardijalnog jastučića (AV canalis communis i ASD I)	14	19,4
ASD II	25	34,7
PDA	12	16,7
ASD II + PDA	3	4,2
Tetralogija Fallot	1	1,4
Ukupno	72	100,0

Tablica 8. prikazuje učestalost pojedinih srčanih grešaka djece oboljele od SD u ranom novorođenačkom razdoblju. Ukupno je bilo 72 djece sa srčanom greškom. Od toga je ASD II imalo 34,7% (25/72), izolirani VSD 23,6% (17/72), defekt endokardijalnog jastučića 19,4% (14/72) i PDA 16,7% (12/72) djece.

Tablica 9. Gastrointestinalne greške (GI) kod djece oboljele od SD.

GI greška	Broj	Postotak (%)
Atrezija anusa	3	42,9
Atrezija crijeva	1	14,2
Atrezija duodenuma	3	42,9
Ukupno	7	100,0

Tablica 9. prikazuje GI greške u djece oboljele od SD. Ukupno je sedmero djece imalo GI grešku. Od toga atreziju anusa je imalo 42,9% (3/7) djece, kao i atreziju duodenuma u jednkom postotku.

Tablica 10. Ultrazvučni (UZV) nalaz mozga u djece oboljele od SD.

UZV nalaz mozga	Broj	Postotak (%)
Oštećenje bijele tvari	26	70,3
Intrakranijska krvarenja	3	8,1
Malformacije SŽS-Dandy Walker	1	2,7
Ventrikulomegalija	7	18,9
Ukupno	162	100,0

Tablica 10. prikazuje UZV nalaz mozga u djece oboljele od SD učinjen u prvim danima života. Ukupno je bilo 37 djece s oštećenjem mozga. Od toga oštećenje bijele tvari zabilježeno je u 70,3% (26/37), ventrikulomegalija u 18,9% (7/37), intrakranijalno krvarenje u 8,1% (3/37) te Dandy Walker malformaciju u 2,7% (1/37) djece.

Tablica 11. Tonus muskulature u djece oboljele od SD.

Tonus muskulature	Broj	Postotak (%)
Hipotonus	158	97,5
Normalan tonus	4	2,5
Ukupno	162	100,0

Tablica 11. prikazuje tonus muskulature u djece oboljele od SD. Hipotonus je imalo 97,5% (158/162), dok je normalan tonus imalo 2,5% (4/162) djece.

Tablica 12. Komorbidne bolesti srca i mozga u novorođenčadi sa SD obzirom na gestacijsko razdoblje.

Komorbidne bolesti	Gestacijska dob		Ukupno
	32-37 tjedna	37-42 tjedana	
Komorbidne bolesti srca i mozga	11 (11/25;44%)	14 (14/25; 56%)	25 (25/162;15,4%)
Ukupno	11	14	25

Tablica 12. prikazuje komorbidne bolesti srca i mozga u novorođenčadi sa SD obzirom je li dijete rođeno prije termina ili u terminu. Uočeno je da njih 15,4% (25/162) ima istovremeno anomalije srca i oštećenje mozga. Djece rođene u terminu koji imaju istovremeno anomalije srca i oštećenje mozga bilo je 56% (14/25). Prematurusa sa istovremenim anomalijama i oštećenjima je 44% (11/25).

Tablica 13. Oštećenja mozga novorođenčeta sa SD obzirom na dob majke.

Dob majke do 35 godina						
Oštećenje mozga	Gestacijska dob (tjedni)		Ukupno	Hi kvadrat test		
	32-37	38-42		Vrijednost	df	P
Oštećenje bijele tvari	6	10	16	5,423	2	0,66
Intrakranijska krvarenja	1	2	3			
Malformacije SŽS-Dandy Walker	0	1	1			
Ventrikulomegalija	1	3	4			
Uredan nalaz	10	71	81			
Ukupno	18	87	105			
Dob majke > 35 godina						
Oštećenje bijele tvari	5	5	10	5,672	4	,225
Ventrikulomegalija	1	1	2			
Uredan nalaz	5	27	32			
Ukupno	11	33	44			

Tablica 13. Prikazuje oštećenja mozga novorođenčadi sa SD obzirom na dob majke. Vidljivo je da su majke u dobi do 35 godina rodile 24-ero djece s oštećenjem mozga, uredan nalaz imalo je 81 dijete, a u dobi iznad 35 godina rodile su 12-ero djece s oštećenjem mozga, dok je uredan nalaz imalo njih 32.

Tablica 14. Anomalije srca kod novorođenčadi sa SD obzirom na dob majke.

Anomalije srca	Dob majke (godine)		Ukupno	Hi kvadrat test		
	do 35	>35		Vrijednost	df	P
Prisutna	47	21	68	6,943	3	,074
Odsutna	58	23	81			
Ukupno	105	44	149			

Tablica 14. Prikazuje anomalije srca kod novorođenčadi sa SD obzirom na dob majke. Iz rezultata je vidljivo da su starije majke (> 35 godina) rodile 21 dijete sa anomalijom srca, uredan nalaz imalo ih je 23. Mlađe majke rodile su 47 djece sa anomalijama srca, dok je uredan nalaz imalo 58 djece.

Tablica 15. Srčane greške i oštećenja mozga obzirom na gestacijsku dob.

Srčane greške						
Srčane greške	Gestacijska dob (tjedni)		Ukupno	Hi kvadrat test		
	32-37	38-42		Vrijednost	df	P
VSD	4	13	17	15,964 ^a	6	,068
Defekt endokardijalnog jastučića	3	11	14			
ASD II	8	17	25			
PDA	5	6	11			
ASD II + PDA	0	3	3			
Tetralogija fallot	0	1	1			
Uredan nalaz	9	79	88			
Ukupno	29	130	159			
Oštećenja mozga						
Oštećenje bijele tvari	11	15	26	14,173 ^a	4	,007
Intrakranijska krvarenja	1	2	3			
Malformacije SŽS-Dandy Walker	0	1	1			
Ventrikulomegalija	2	5	7			
Uredan nalaz	15	107	122			
Ukupno	29	130	159			

Tablica 15. prikazuje srčane greške i oštećenja mozga obzirom na gestacijsku dob. Iz rezultata je vidljivo da je 20-ero djece sa srčanim greškama rođeno prije termina, dok je njih 14-ero rođeno s oštećenjem mozga prije termina.

Tablica 16. prikazuje tjelesnu masu, tjelesnu duljinu, opseg glave i tonus muskulature u novorođenčadi sa SD obzirom na gestacijsku dob.

Tjelesna masa						
Tjelesna masa (g)	Gestacijska dob (tj)		Ukupno	Hi kvadrat test		
	32-37	38-42		Vrijednost	df	P
3000 - 4000	2	70	72	23,100	2	,000
< 3000	27	57	84			
>4000	0	3	3			
Ukupno	29	130	159			
Opseg glave (cm)						
34-35	8	87	95	17,162	2	,000
< 34	19	34	53			
> 35	2	9	11			
Ukupno	29	130	159			
Tjelesna duljina (cm)						
49-51	2	58	60	19,905	2	,000
< 49	27	62	89			
>51	0	10	10			
Ukupno	29	130	159			
Tonus muskulature						
Hipotonus	29	126	155	,915	1	,595
Normalan tonus	0	4	4			
Ukupno	29	130	159			

Tablica 16 prikazuje prikazuje tjelesnu masu, tjelesnu duljinu, opseg glave i tonus muskulature u novorođenčadi sa SD obzirom na gestacijsku dob. Postoji statistički značajna razlika u tjelesnoj masi, duljini i opsegu glave između novorođenčadi rođene prije termina i u terminu.

Tablica 17. Anomalije srca, GI trakta i oštećenja mozga u djece sa SD obzirom na spol.

Srčane anomalije						
Srčane anomalije	spol			Hi kvadrat		
	Muško	žensko	Ukupno	Vrijednost	df	P
VSD	8	9	17	6,445	5	,695
Defekt endokardijalnog jastučića	7	7	14			
ASD II	13	12	25			
PDA	9	3	12			
ASD II + PDA	1	2	3			
Tetralogija Fallot	0	1	1			
Uredan nalaz	45	45	90			
Ukupno	83	79	162			
GI greške						
Uredan nalaz	80	75	155	1,730	3	,630
Atrezija anusa	1	2	3			
Atrezija crijeva	1	0	1			
Atrezija duodenuma	1	2	3			
Ukupno	83	79	162			
Oštećenje mozga						
Oštećenje bijele tvari	13	13	26	1,450	4	,835
Intrakranijska krvarenja	1	2	3			
Malformacije SŽS-Dandy Walker	1	0	1			
Ventrikulomegalija	4	3	7			
Uredan nalaz	64	61	125			
Ukupno	83	79	162			

Tablica 17. prikazuje anomalije srca, GI trakta i oštećenja mozga u djece sa SD obzirom na spol. Iz rezultata je vidljivo da su podjednako učestale greške i kod muške i kod ženske djece.

Tablica 18. Tjelesne karakteristike novorođenčadi sa SD obzirom na spol.

Tjelesna masa (gram)						
Tjelesna masa	Spol			Hi kvadrat test		
	muško	žensko	Ukupno	Vrijednost	df	P
3000 - 4000	39	34	73	,577 ^a	2	,749
do 3000	43	43	86			
>4000	1	2	3			
Ukupno	83	79	162			
Opseg glave (cm)						
34 - 35	57	40	97	5,500	2	,064
< 34	21	32	53			
>35	5	7	12			
Ukupno	83	79	162			
Tonus muskulature						
Hipotonus	81	77	158	,003	1	,960
Normalan tonus	2	2	4			
Ukupno	83	79	162			

Tablica 18. prikazuje tjelesnu masu, tjelesnu visinu, opseg glave i tonus muskulature u novorođenčadi sa SD obzirom na spol. Ne postoji statistički značajna razlika u tjelesnoj masi i duljini, opsegu glave i tonusu muskulature između muške i ženske djece.

5. RASPRAVA

U provedenom istraživanju cilj nam je bio ispitati kliničke osobitosti novorođenčadi sa SD obzirom na spol, gestacijsku dob i dob majke, rođenih u KBC Split od 1989. do 2015. godine. U promatranom razdoblju rođeno je 162 djece sa SD od ukupno 125 970 živorođenih (1,3 ‰). Uočeno je da se velik broj djece rađa s komorbidnim anomalijama srca i oštećenjima mozga. Velik broj te djece rađa se prije termina. Nadalje, uočeno je da se kod novorođenčadi oboljele od SD javljaju češće anomalije srca i oštećenja mozga što je majka starija. Ne postoji statistički značajna razlika u tjelesnoj masi i duljini, opsegu glave i tonusu muskulature između muške i ženske djece sa SD, dok, kao što je i očekivano postoji statistički značajna razlika u tjelesnoj masi, tjelesnoj duljini i opsegu glave između djece rođene prije termina i u terminu.

5.1. Kliničke osobitosti novorođenčadi sa SD obzirom na dob majke.

Tablica 13 prikazuje oštećenja mozga novorođenčeta sa SD obzirom na dob majke. Primjećeno je da starije majke (iznad 35 godina) češće rađaju djecu s oštećenjem mozga. Razlog tome može biti hipotetski govoreći starost jajne stanice majke i mRNA koja ne posjeduje toliku kvalitetu kao što može imat mlađa majka. Naime, poznato je da starije majke imaju kompliciraniji porod što sve doprinosi rađanju većeg broja djece s oštećenjem mozga. Ova oštećenja su u velikom broju stečena tijekom poroda, dok je malformacija koju je u našem istraživanju imalo samo jedno dijete stečena prije i nema veze sa porodom i komplikacijama poroda u starijih majki.

Tablica 14 prikazuje anomalije srca novorođenčeta sa SD obzirom na dob majke. Iz rezultata je vidljivo da starije majke (>35 godina) češće rađaju djecu sa srčanim greškama. Primjenom Hi kvadrat testa utvrdili smo da se oštećenja srca u djece sa SD statistički značajno ne razlikuju obzirom na različitu dob majke ($\chi^2 = 6,943$, $p > 0,05$) Unatoč tome, trebalo bi u daljnim istraživanjima uzeti veći broj djece i detaljnije obraditi vrstu srčanog oštećenja.

5.2. Kliničke osobitosti novorođenčadi sa SD obzirom na gestacijsku dob.

Tablica 12 prikazuje komorbidne bolesti srca i mozga u novorođenčadi sa SD obzirom na gestacijsko razdoblje. Vidljivo je da je 15,4% djece imalo istovremeno oštećenje mozga i anomalije srca. Literaturom nije pronađen podatak za opću populaciju. Objasniti razlog ovako velikog broja komorbidnih oštećenja kod djece sa SD iziskuje detaljnu obradu pojedinih oštećenja i skupa svih karakteristika koji prate dijete sa SD.

Tablica 15 prikazuje srčane greške i oštećenja mozga obzirom na gestacijsku dob djeteta. Uočeno je da ukupno od 72 djece sa srčanom greškom njih 20-ero rođeno prije termina. Znamo da za prijevremeni porod postoje rizični faktori kao što su genetski čimbenici, majčine bolesti i mnogi drugi (51). Razlog velike učestalosti kod djece sa SD u našem istraživanju trebalo bi detaljnije obraditi i uzeti veći broj ispitanika.

Iz rezultata je vidljivo da je 37-ero djece rođeno s oštećenjem mozga, a njih 14-ero je rođeno prije termina. Primjenom Hi kvadrat testa utvrdili smo da je statistički značajno veća pojavnost oštećenja mozga kod djece sa SD rođene prije termina nego u terminu ($\chi^2=14,173$, $p<0,05$). Razlog tomu može biti sama nedonošenost djeteta koja sam po sebi ima veću vjerojatnost razvijanju komplikacija krvarenja zbog nedostatka faktora zgrušavanja. Oštećenje bijele tvari, koju je u našem istraživanju imalo najviše djece, najčešći je oblik oštećenja mozga u nedonoščeta i povezana je s visokim rizikom neurorazvojnih odstupanja (56).

Tablica 16. prikazuje tjelesnu masu, tjelesnu duljinu, opseg glave i tonus muskulature u novorođenčadi sa SD obzirom na gestacijsku dob. Postoji statistički značajne razlike u tjelesnoj masi, tjelesnoj duljini i opsegu glave u novorođenčadi rođene prije termina i u terminu što je samo po sebi jasno da dijete rođeno prije termina će biti manje duljine, imat će manju masu i manji opseg glave nego ono dijete koje je duže boravilo u majčinom trbuhu i rodilo se u terminu.

5.3. Kliničke osobitosti novorođenčadi sa SD obzirom na spol.

Tablica 17 prikazuje anomalije srca i oštećenja mozga u djece sa SD obzirom na spol. Primjenom Hi kvadrat testa utvrdili smo da se anomalije srca i oštećenja mozga u djece sa SD ne razlikuju obzirom na spol djeteta. Jedina razlika je kod pojavnosti PDA gdje se kod muških javlja tri puta češće, ali nije statistički značajno. Literatura navodi da je omjer u odnosu na spol 2:1 u korist ženskog spola (52). Razlike u podacima vjerojatno proizlaze zbog rane dijagnostike i što se određeni broj PDA spontano ili farmakoterapijski zatvori, a podaci iz literature ne poklapaju se s našom starosnom dobi.

Tablica 18 prikazuje tjelesne karakteristike novorođenčadi sa SD obzirom na spol. Ne postoji statistički značajna razlika u tjelesnoj masi i duljini, opsegu glave i tonusu muskulature između muške i ženske djece ($\chi^2=0.577$, $p>,05$).

5.4. Kliničke karakteristike novorođenčadi sa SD

U tablici 1 prikazana je dob majke u trenutku poroda, čijoj je novorođenčadi genetički dokazan SD. Najviše oboljele djece rođeno je u majki u dobi do 35 godina. Tek trećina djece

rođena je od strane majki u dobi iznad 35 godina. Razlog ovomu je zasigurno to što se trudnicama iznad 35 godina rutinski preporuča amniocenteza radi utvrđivanja kromosomopatija.

U tablici 2 prikazan je spol djece sa SD iz koje je vidljivo gotovo jednaka učestalost i kod muškog i kod ženskog spola. U našem istraživanju dakle, dokazali smo da je gotovo jednak broj bolesnika prema spolu. Prema podacima Hrvatskog registra o osobama s invaliditetom Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo na dan 20.07.2007. godine u registru je bilo 1260 osoba sa SD. Među njima je bio podjednak broj osoba muškog (630) i ženskog spola (630) (11). Ovim se podudaraju rezultati našeg istraživanja s podacima iz literature.

Istražen je broj novorođenčadi sa SD u pojedinim skupinama prema gestacijskoj dobi (tablica 3). Skupine su obuhvaćale djecu rođenu u terminu (37.-42. tj.) i prijevremeno rođenu djecu (32.-37. tj.). Najviše djece sa SD (82,1%) rođeno je u terminu, što odgovara podacima iz literature. Prema Weijermanu prosječna vrijednost gestacije iznosi 38,1 tjedana (53).

U tablici 4. prikazan je citogenetski nalaz kod djece oboljele od SD. Od ukupno 162 djece sa SD, kod njih 157 (96,9%) citogenetski je dokazan regularni tip trisomije, kod dvoje djece nađena je translokacija i to kod jednog 14/21, a kod drugog 21/22, dok je mozaicizam dokazan kod troje (1,9%) djece. Dobiveni podaci slični su onima iz literature, odnosno u najvećem broju slučajeva SD radi se o regularnom tipu trisomije 21, a ostatak je raspodjeljen na translokacijski i mozaični tip (54).

Tablice 5-7. prikazuju tjelesnu masu i tjelesnu duljinu djece oboljele od SD, te opseg glave mjereni pri porodu. Istraživanjem je nađeno da 45,1% djece ima normalnu tjelesnu masu, a njih 53,1% tjelesnu masu <3000 grama. Weijerman nalazi kako je prosječna tjelesna masa djece sa SD po rođenju 3010 grama (53). Porodajnu hipotrofiju objašnjavamo visokom pojavnošću kardiovaskularnih grešaka koji dovode do intrauterinog zastoja rasta.

Normalnu tjelesnu duljinu imalo je 37,7% djece, dok je 56,2% djece imalu smanjenu tjelesnu duljinu (<49 cm). Istu objašnjavamo smanjenom duljinom femura što je česta pojava kod djece oboljele od SD.

Smanjen opseg glave imalo je 32,7% djece, dok je njih 59,9% imalo normalan opseg. Djeca sa SD imaju smanjen opseg glave (1). Ove razlike hipotetski možemo objasniti time što se svoj djeci nije zabilježio opseg glave netom nakon rođenja, već na dan otpusta i isti je zabilježen u otpusno pismo, stoga je izmjeren veći opseg glave i u rezultate je uračunat veći opseg nego što je bio na dan rođenja.

Tablica 8 prikazuje učestalost pojedinih srčanih grešaka u djece oboljele od SD dijagnosticirane u ranom novorođenačkom razdoblju. U našem istraživanju prirodene srčane greške (PSG) javljaju se u 44,4% djece. Literatura navodi pojavnost od 40% (40). Ovim se podudaraju rezultati našeg istraživanja s podacima iz literature. Prema rezultatima najviše djece (34,7%) imalo je ASD II. U literaturi se spominje da ASD II ima 8% djece (40). Ove razlike hipotetski možemo objasniti kao posljedicu rane dijagnostike i procjene ultrasoničara koji je vjerojatno dio široko otvorenog foramen ovale proglasio za ASD II. Perzistentni duktus arteriosus imalo je 16,7% djece. Literatura navodi da do 6% djece ima PDA (40). Razlike pripisujemo opet ranoj dijagnostici. PDA se potpuno funkcionalno zatvara 15-18 sati po rođenju. Strukturno zatvaranje duktusa završava se od 15-21. dana. Ako ostane otvoren poslije trećeg mjeseca života smatra se patološkim (57).

VSD je imalo 23,6% djece. Literatura navodi pojavnost od 35% (40). Ako se ASD I i perzistirajući AV kanal promotre zajedno, ti defekti tvore defekt endokardijalnog jastučića kojeg je imalo 19,4% djece. Čulić i suradnici navode za pojavnost 39% djece (40). Navedene razlike objašnjavamo time što su svi naši ispitanici novorođenčad dok u drugim studijama to nije slučaj.

Tablica 9 prikazuje GI greške u djece oboljele od SD. Normalan nalaz imalo je 95,7% djece, od toga na atreziju anusa otpada 42,9%, kao i na atreziju duodenuma. Literatura navodi da prirodene anomalije GI sustava ima 10-12% djece od kojih na duodenalnu stenozu otpada oko 50%, a 30% na neperforirani anus (37). Studija iz zapadne Hercegovine autora Šumanović-Glamuzine i suradnika govori za pojavnost od 5,4% (55). Freeman i suradnici spominju u svom izvještaju iz 2009.godine da nema povezanosti između gastrointestinalnih anomalija i trisomije 21, majčinih godina ili spola i dobi dojenčeta među djecom upisanih u Atlanti/ Nacionalnom projektu SD (38). Svakako, u budućnosti trebalo bi se više računa voditi o točnosti radaonskog protokola i detaljnije istražiti vezu između SD i pojave GI grešaka.

Tablica 10 prikazuje UZV nalaz mozga u djece oboljele od SD obavljenom u ranom novorođenačkom razdoblju. Iz rezultata je vidljivo da je 37 djece imalo neko oštećenje mozga. Od toga je 70,3% djece imalo oštećenje bijele tvari, ventrikulomegaliju je imalo 18,9%, intrakranijalno krvarenje 8,1%, dok je Dandy Walker malformaciju imalo jedno dijete. Pretraživanjem nije pronađena nijedna studija koja govori za oštećenja mozga na ovakav način kod novorođenčadi sa SD.

Tablica 11. Prikazuje tonus miškulature u novorođenčadi sa SD. Njih 97,5% imalo je snižen tonus. Literatura navodi da hipotonus ima do 85%, odnosno 76,3% djece(37,36). Ove razlike hipotetski možemo objasniti time što su u ovom istraživanju uzeta u obzir samo djeca

sa izraženim karakteristikama SD na koji se posumnjalo odmah pri porodu, dok slučajevi koji su kasnije dijagnosticirani i genetski potvrđeni nisu uključeni u ovo istraživanje.

6. ZAKLJUČCI

1. Komorbidna oštećenja mozga i anomalije srca kod novorođenčadi sa SD javljaju se u većem broju (15,4%).
2. Velik broj djece koji imaju komorbidna oštećenja i anomalije rađa se prije termina.
3. Veća je pojavnost oštećenja mozga kod djece sa SD rođene prije termina nego u terminu.
4. U starijih majki anomalije srca i oštećenja mozga djece se javljaju učestalije nego kod mlađih majki (< 35 godina).
5. Razlike u tjelesnoj masi i duljini, opsegu glave i tonusu muskulature između muške i ženske djece nema.
6. Djeca rođena prije termina imaju manju tjelesnu masu, tjelesnu duljinu i opseg glave nego djeca rođena u terminu.

7. LITERATURA

1. Mardešić D. Nasljedne i prenatalno stečene bolesti. U: Mardešić D i suradnici, urednici. Pedijatrija. 7. izdanje. Zagreb: Školska knjiga. 2003; str. 75-127.
2. Zergollern-Čupak Lj. Povijesni osvrt. U: Čulić V, Čulić S, urednici. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković i Udruga 21 za sindrom Down. 2009; str. 6-16.
3. Brajenović-Milić B. Invazivne i neinvazivne metode prenatalne dijagnostike. Paediatr Croat. 2004;48:175-9.
4. Brajenović-Milić B, Vraneković J, Frković A i sur. Prenatalna dijagnostika - naša iskustva. Medicina. 2004;42:276-80.
5. Rubens J, del Pozzo B, Pablos JL, Calderón C, Castrejón R. [Heart malformations in children with Down syndrome]. Rev Esp cardiol. 2003;56:894-99.
6. Hickey F, Hickey E, Summar KL. Medical Update for Children With Down Syndrome for the Pediatrician and Family Practitioner. Advances in pediatrics. 2012; 59:137-157.
7. Brajenovic-Milic B, Tislaric D, Bacic J i sur. Screening for Down's syndrome and neural tube defect in Croatia. A regional prospective study. Fetal Diagn Ther. 1998;13:367-71.
8. Ligutic I, Beer Z, Modrusan-Mozetic Z, Svel I. Incidence of congenital anomalies in 2 communities in Croatia before and after the Chernobyl nuclear accident. Liječ Vjesn. 1989;111:317-25.
9. Đirlić M, Đirlić M. Prevalencija Downovog sindroma i dob trudnica u srednjoj Dalmaciji. Pediatr Croat. 2005;49(1)
10. Zergollern LJ. Nasljedne bolesti i mane pri porodu. U: Zergollern LJ, Reiner-Banovac Ž, Barišić I, Richter D, Votava-Raić A, urednici. Pedijatrija. 1. izdanje. Zagreb: Naprijed. 1994; str. 157-357.
11. Erceg M. Epidemiologija. U: Čulić V, Čulić S, urednici. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković i Udruga 21 za sindrom Down. 2009; str. 53-60.
12. Petersen MB, Mikkelsen M. Nondisjunction in trisomy 21: origin and mechanisms. Cytogenet Cell Genet. 2000;91:199-203.
13. Soares SR, Templado C, Blanco J, Egozcue J, Vidal F. Numerical chromosome abnormalities in the spermatozoa of the fathers of children with trisomy 21 of paternal origin: generalised tendency to meiotic non-disjunction. Hum Genet. 2001;108:134-9.
14. Barišić I. Genetika i genetsko informiranje. U: Čulić V, Čulić S, urednici. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković i Udruga 21 za sindrom Down. 2009; str. 61-75.

15. Devlin L, Morrison PJ. Mosaic Down's syndrome prevalence in a complete population study. *Arch Dis Child*. 2004;89:1177-8.
16. Li CM, Guo M, Salas M i sur. Cell type-specific over-expression of chromosome 21 genes in fibroblasts and fetal hearts with trisomy 21. *BMC Med Genet*. 2006;7:24.
17. Richtsmeier JT, Zumwalt A, Carlson EJ, Epstein CJ, Reeves RH. Craniofacial phenotypes in segmentally trisomic mouse models for Down syndrome. *Am J Med Genet*. 2002;107:317-24.
18. Kim SR, Shaffer LG. Robertsonian translocations: mechanisms of formation, aneuploidy, and uniparental disomy and diagnostic considerations. *Genet Test*. 2002;6:163-8.
19. Khalil A, Pandya P. Screening for Down syndrome. *J Obster Gynecol India*. 2006; 56:205-211.
20. Sheets KB, Crissman G, Feist CD, Sell SL, Johnson LR, Donahue KC, et al. Practice guidelines for communicating a prenatal or postnatal diagnosis of Down syndrome: Recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Counsel*. 2011; 20:432-441.
21. Cole R, Jones G. Testing times: Do new prenatal test signal the end of Down syndrome. *NZ Med J*. 2013;126:96-102.
22. Shiefa S, Amargandhi M, Bhupendra J, Moulali S, Kristine T. First Trimester maternal serum screening using biochemical markers PAPP-A and Free β -hCG for Down Syndrome, Patau Syndrome and Edward Syndrome. *Ind J Clin Biochem*. 2013;28:3-12.
23. 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; 341:461-467.
24. Zournatzi V, Daniilidis A, Karidas C, Tantanasis T, Loufopoulos Aa Tzafettas J. A prospective two years study of first trimester screening for Down Syndrome. *Hippokratia*. 2008;12:28-32.
25. Spencer K. Age related detection and false positive rates when screening for Down's syndrome in first trimester using fetal nuchal translucency and maternal serum β -hCG and PAPP-A. *J Obstet Gynecol*. 2001;108:1043-6.
26. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaidis K. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14 week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23:218-223.

27. Barlow-Stewart K, Emery J, Metcalfe S. Genetics in Family Medicine: The Australian Handbook for General Practitioners. Biotechnology Australia. 2007;
28. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen*. 1997;4:181-246.
29. Malone FD, Wald NJ, Canick JA, et al. First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Trial: Principal results of the NICHD multicenter down's syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:S56.
30. Wald NJ, Densem JW, George L, Muttukrishna S, Knight PG. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin - A as a serum marker. *Prenatal Diagn*. 1996; 16:143-53.
31. Kos M, Kurjak A, Matijević R. Ultrazvučni biljezi kromosopatija. U: Kurjak A i suradnici, urednici. *Ultrazvuk u ginekologiji i porodništvu*. Zagreb: Art studio Azinovic. 2000; str. 533-45.
32. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen*. 2003;10:56-104.
33. Hernandez-Gomez M, Ramirez Arroyo E, Melendez-Hernandez R, Garduno Zaraza LM, Mayen-Molina DG. [Non invasive prenatal test (NIPT) in maternal blood by parallel massive sequencing. Initial experience in Mexican women and literature review]. *Ginecol Obstet Mex*. 2015;83(5):277-88.
34. ACOG Practice Bulletin No. 77: Screening for Fetal Abnormalities. *Obstet Gynecol*. 2007;109:217-27.
35. Reddy UM, Wapner RJ. Comparison of first and second trimester aneuploidy risk assessment. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50:442-53.
36. Kava MP, Tullu MS, Muranjan MN, Girisha KM. Down syndrome: Clinical profile from India. *Arch Med Res*. 2004; 35:31-35.
37. Čulić V. Kliničke osobitosti i osnove citogenetike. U: Čulić V, Čulić S, urednici. *Sindrom Down*. Split: Naklada Bošković i Udruga 21 za sindrom Down. 2009;str.25-52.
38. Freeman S, Torfs C, Romitti P, Royle M, Druschel C, Hobbs C, et al. Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: A report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Clin Genet*. 2009; 75:180-184.
39. Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, Crisogianni M, Failla P, Gemme G, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients:

- A multicenter study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2001;33(2):139-43.
40. Čulić V. Kliničko praćenje. U: Čulić V, Čulić S, urednici. *Sindrom Down*. Split: Naklada Bošković i Udruga 21 za sindrom Down. 2009; str. 103-124.
41. Whitlock JA. 2006. Down syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2006;135:595-602.
42. Kupferman JC, Druschel CM, Kupchik GS. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2009; 124(4):e615-21.
43. Mercer ES, Broecker B, Smith EA, Kirsch AJ, Scherz HC, C AM. Urological manifestations of Down syndrome. *The journal of Urology*. 2004;171(3):1250-3.
44. Gelb J.M. Promjene metabolizma i prehrana. U: Čulić V, Čulić S. *Sindrom Down*. Split: Naklada Bošković i Udruga 21 za sindrom Down. 2009; str. 201-220.
45. Caro M, Conde D, Perez-Riera AR, de Almeida AP, Baranchuk A. The electrocardiogram in Down syndrome. *Cardiology in the Young*. 2015;25:1,8-14.
46. Irving CA, Chaudhari MP. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: Spectrum, management and survival over 22 years. *Arch Dis Child*. 2012;97:326-330.
47. Paladini D, Tartaglione A, Agangi A, Teodoro A, Forleo F, Borghese A, et al. The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2000;15(2):104-8.
48. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hassold TJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *American journal of medical genetics*. 1998;80(3):213-7.
49. de Rubens Figueroa J, del Pozzo Magana B, Pablos Hach JL, Calderon Jimenez C, Castrejon Urbina R. [Heart malformations in children with Down syndrome]. *Revista espanola de cardiologia*. 2003;56(9):894-9.
50. Jensen KM, Taylor LC, Davis MM. Primary care for adults with Down syndrome: adherence to preventive healthcare recommendations. *Journal of intellectual disability research : JIDR*. 2013;57(5):409-21.
51. Kuvačić I, Elvedij-Gašparović V. Prijevremeni porođaj. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelimiš J i suradnici, urednici. *Porodništvo*. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 323-32.

52. Kadić A. Interventno transkateterno zatvaranje perzistentnog ductus arteriosus (DAP-A): Naša iskustva. U: Mesinović-Divanić S, urednik . Urođene srčane anomalije: Zbornik radova sa Simpozija u okviru obilježavanja Svjetskog dana srca 2012.; 28.srpnja 2012.; Sarajevo, Bosna i Hercegovina. Sarajevo: Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine; 2012. str. 97-108.
53. Weijerman ME, van Furth AM, Vonk Noordegraaf A, van Wouwe JP, Broers CJ, Gemke RJ. Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study. *J Pediatr.* 2008;152:15-9.
54. OMIM Online Mendelian Inheritance in Man, 190685 Down syndrome (Internet). Baltimore: John Hopkins University; 2016 (Datum pristupa 14.06.2016.). Available from: <http://www.omim.org/entry/190685>
55. Šumanović-Glamuzina D, Rončević Ž, Boban A, Bunoza B, Anđelić M. Neke epidemiološke osobitosti Downovog sindroma u regiji zapadne Hercegovine. *Pediatr Croat.* 2005;49(4)
56. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition.* 2008;93(2):F153-61.
57. Peruničić J. Ductus arteriosus persistens. U: Ilić S, urednik. Protokoli u neonatologiji. Beograd: Institut za neonatologiju; 2003. str. 325-9.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj provedenog istraživanja bio je ispitati kliničke osobitosti novorođenčadi sa sindromom Down obzirom na spol, gestacijsku dob i dob majke, rođenih u KBC Split od 1989. do 2015. godine.

Materijali i metode

Promatrana su novorođenčad s dokazanom trisomijom 21 rođena u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split od 1989. do 2015. godine. Podaci su dobiveni iz povijesti bolesti majke i djeteta te rađaonskog protokola. Retrospektivno je ispitan perinatalni ishod 162 djece kod kojih je zbog kliničke sumnje učinjena i potvrđena dijagnoza SD. Ispitivani čimbenici su bili dob majke, gestacijska dob pri porodu, spol djeteta, citogenetski nalaz, tjelesna duljina i masa djeteta, opseg glave, fenotipske karakteristike SD, tonus miškulature, kardiovaskularne i gastrointestinalne malformacije te UZV nalaz mozga.

Rezultati

Od ukupno 162 novorođenčadi sa SD 15,4% ih je imalo istovremeno neko oštećenje mozga i anomaliju srca. Od ukupno 72 djece sa srčanom greškom njih 20 je rođeno prije termina. Od ukupno 37 djece s oštećenjem mozga njih je 14 rođeno prije termina što je statistički značajno. Nadalje, uočeno je da se kod novorođenčadi oboljele od SD javljaju češće oštećenja mozga i anomalije srca što je majka starija (>35 godina). Ne postoji statistički značajna razlika u tjelesnoj masi i duljini, opsegu glave i tonusu miškulature između muške i ženske djece, dok postoji statistički značajna razlika u tjelesnoj masi, tjelesnoj duljini i opsegu glave između djece rođene prije termina i u terminu.

Zaključci

Komorbidne bolesti srca i mozga kod djece sa SD su česte, ali njihova povezanost je nedovoljno istražena. Dosada se nije spominjalo u literaturi utjecaj dobi majke na pojavu oštećenja. Ovaj rad otvara mnoga pitanja i traži mnoge odgovore koji će se u skoroj budućnosti u slijedećim radovima detaljnije obraditi i pokušati odgovoriti. Potreban je veći

broj ispitanika, opreznije provođenje rađaonskog protokola te usporedba podataka kod novorođenčadi i kod djece starije dobi.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title

The characteristics of infants with Syndrome Down, taking sex, gestation and mother's age in consideration, born in the Clinical Hospital in Split from 1989. to 2015.

Objectives

The aim of this research was to investigate the characteristics of infants with SD, taking sex, gestation and mother's age in consideration, born in the Clinical Hospital in Split from 1989. to 2015.

Patients and Methods

We observed the infants with proven trisomy 21, born at the Department of Gynecology and Obstetrics in Hospital Center Split from 1989. to 2015. Data were obtained from case-history and produce protocol. Retrospectively the perinatal outcome of 162 infants was examined at which is due to clinical suspicion and made confirmed genetics SD. Factors examined were: mother's age, gestation, sex of child, children cytogenetic findings, length and weight of children at birth, perimeter of the head, phenotypic characteristics of SD, tonus of muscles, cardiovascular and gastrointestinal malformations and ultrasound of brain in children with SD.

Results

From the total of 162 infants with SD, 15,4% of them had a simultaneous comorbidity of heart and brain. From a total 72 infants with heart defects, twenty of them were born before the due date, which holds certain relevance. Furthermore, results show that these brain and heart defects occur more often when mother is over 35 years of age. There is no relevant statistical difference concerning newborns of different gender regarding body weight and length, perimeter of the head or tonus of muscles, but there is a significant difference regarding body weight and length, and perimeter of head between the children who were born before the due date and those born at the due date.

Conclusion

Comorbidity of heart and brain defects are a commonplace with children with SD but their interrelation is not thoroughly investigated. The literature insofar hasn't inquired about

influence of the mother's age on the occurrence of the defects. This thesis poses many questions which will hopefully be answered by future work in this field. There is still insufficient number of examinees which would, along with more scrutiny in examination and contrasting of the data between the infants and older children had to more detailed and precise overview of this problem.

Osobni podaci:

Ime i prezime: Ana Vilenica

Datum rođenja: 11.11.1991.

Mjesto rođenja: Split, Hrvatska

Narodnost i državljanstvo: Hrvatica, hrvatsko

Adresa: Antuna Mihanovića 21, 21260 Imotski

Elektronska pošta: anavilenica14@gmail.com

Obrazovanje:

1998.-2006. OŠ Stjepana Radića u Imotskom

2006.-2010. Gimnazija dr. Mate Ujevića u Imotskom

2010.-2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Druge aktivnosti:

Hrvatska kadetska reprezentativka u košarci.