

# EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE NOVOROĐENČADI S RASCJEPOM USNE I/ILI NEPCA U OPĆOJ BOLNICI PULA U 10-GODIŠNJEM PERIODU (2003-2012)

## Epidemiological Characteristics of Neonates with Cleft Lip and/or Palate Born at General Hospital Pula in a Ten-Year Period (2003-2012)

Mladen Jašić<sup>1</sup>, Nastasja Trifoni<sup>1</sup>, Mirna Milevoj Ražem<sup>1</sup>, Branko Zupičić<sup>2</sup>, Lada Kalagac Fabris<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Odjel za pedijatriju, Opća bolnica Pula, Pula,

<sup>2</sup> Odjel za bolesti uha, nosa i grla, Opća bolnica Pula, Pula,

<sup>3</sup> Odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje, Opća bolnica Pula, Pula

**Summary:** Cleft lip and palate are common craniofacial anomalies, requiring complex multidisciplinary treatment and having lifelong implications on affected individuals. The etiology is multifactorial. In our study, we are present 18 neonates with cleft lip and/or palate born at General Hospital Pula in the ten-year period (January 2003 - December 2012). The overall incidence of cleft lip and/or palate was 1,25/1000. The diagnosis was made after birth in all cases. Ultrasound exams of heart, brain, urinary tract and abdominal structures were performed in all neonates. We found five atrial septal defects, one ventricular septal defect, one case of Tetralogy of Fallot and one unilateral renal agenesis. All neonates were fed with special nipples at our Department and after the appropriate growth was achieved the children were discharged home. Craniofacial surgeon was consulted in all cases during the hospital stay and recommended/arranged further diagnostic and therapeutic management at the Tertiary Craniofacial Center (Clinical Hospital Dubrava, Zagreb).

**Key words:** cleft lip, cleft palate, epidemiology, neonate

### UVOD

Rascjepi usne i/ili nepca najčešće su prirođene malformacije lica. Rascjep usne i/ili nepca čini 65% deformiteta glave i vrata, pojavljuje se kod svih populacija i etničkih skupina te svih socijalnih i ekonomskih slojeva. Rascjepi koji zahvaćaju samo usnu češći su u osoba muškog, a rascjepi nepca u osoba ženskog spola (1). Nastaju kao posljedica nedovršenog razvoja usne i/ili nepca u ranim tjednima trudnoće kada se formira lice. Budući se usna i nepce formiraju u različito vrijeme, moguće je da se dijete rodi samo s rascjepom usne, s rascjepom usne i nepca ili samo s rascjepom nepca. Rascjepi otežavaju život novorođenčeta od samog početka, otežavaju hranjenje, disanje, a kasnije i razvoj sluha i govora. Razlog nastanka rascjepa još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Postoji više teorija, no sigurno je da ulogu ima nasljeđe, ali i različiti egzogeni čimbenici u ranoj trudnoći (6-8 tjedan), u periodu kada se formira lice fetusa (2). Svojom veličinom se rascjepi uvelike razlikuju; od minimalnih usjeka na usni ili rascijepljenom početnom dijelu mekog nepca pa do potpunih, širokih, obostranih rascjepa koji obuhvaćaju cijelu usnu, nos, alveolarni nastavak te tvrdo i meko nepce. Danas se rascjepi mogu otkriti sofisticiranim ultrazvučnim aparatima i prenatalno, ali se još uvijek većinom otkrivaju kliničkim pregledom nakon rođenja.

**Cilj** ovog istraživanja je prikazati epidemiološke karakteristike novorođenčadi sa rascjepom usne i/ili nepca u Općoj bolnici Pula od 1. siječnja 2003. do 31. prosinca 2012.

### PACIJENTI I METODE

Za potrebe ovog retrospektivnog istraživanja analizirana je medicinska dokumentacija novorođenčadi s rascjepom usne i/ili nepca hospitalizirane u Djelatnosti za pedijatriju OB Pula u razdoblju od 1. siječnja 2003. do 31. prosinca 2012.

### REZULTATI

U Djelatnosti za ginekologiju i porodništvo OB Pula u navedenom desetogodišnjem razdoblju rođeno je 14.367 novorođenčadi. U ispitivanom razdoblju 18-ero novorođenčadi (12 ženske, 6 muške) zaprimljeno je u Djelatnost za pedijatriju, Odjel za bolesnu novorođenčad i nedonoščad s intenzivnom njegom, zbog rascjepa usne i/ili nepca. Incidencija rascjepa usne i/ili nepca u navedenom razdoblju bila je 1,25/1000. Devetero novorođenčadi rođeno je vaginalnim porodom, a devetero carskim rezom. Rođeno je jedno nedonošče, a ostala novorođenčad je bila terminska. Antropometrijska mjerenja bila su u granicama normale za gestacijsku dob osim kod gore navedenog nedonoščeta koji je bio hipotrofičan za gestacijsku dob (gestacijska dob 35 tjedana, rodna masa 1690 g.). Apgar skor bio je 10 u prvoj te 10 u petoj minuti kod sve novorođenčadi osim kod jednog novorođenčeta koje je reanimirano (Apgar 5 i 8). Kod navedenog novorođenčeta postavljena je i sumnja na trisomiju 18. Četvero novorođenčadi imalo je obostrani rascjep usne i nepca, sedmero

jednostrani rascjep usne i nepca, troje samo rascjep usne, a četvero je imalo samo rascjep nepca. Ultrasonografija srca, mozga, abdomena i bubrega učinjena je u svim slučajevima; pronađeno je sedam srčanih grešaka (5 defekata atrijskog septuma, 1 defekt ventrikulskog septuma te jedna Tetralogija Fallot), a kod jednog novorođenčeta jednostrana ageneza bubrega. Dvoje novorođenčadi rođeno je iz nekontroliranih trudnoća; jedan je imao trisomiju 18, jedan agenezu bubrega i anomalije ekstremiteta – aplastične podlaktice i palčeve. Sva su djeca bila hranjena specijalnim dudama. Maksilofacijalni kirurg konzultiran je u svim slučajevima i nekoliko dana po otpustu iz bolnice sva su novorođenčad upućena u tercijarni maksilofacijalni centar (Klinička bolnica Dubrava, Zagreb) na daljnji dijagnostički i terapijski tretman.

## RASPRAVA

Najveća učestalost nastanka rascjepa je u indijanskoj populaciji (američki Indijanci – 3,6/1000), a najmanja u populaciji afro-amerikanaca (0,3/1000). Prema epidemiološkim podacima za SAD, na svakih 500 do 550 novorođene djece, rodi se jedno dijete s nekim oblikom rascjepa usne ili nepca (1,2). U Europi je incidencija 1,0-2,21/1000, a u Hrvatskoj je ukupna incidencija, bez obzira na vrstu rascjepa, 1,71/1000; 70-80 novorođenčadi se godišnje rodi se s nekim oblikom rascjepa usne i nepca. Incidencija rascjepa usne i nepca kod novorođenčadi rođene u našoj ustanovi je nešto manja od ukupne incidencije u Hrvatskoj (1,25/1000 vs 1,71/1000). Anomalija je u Hrvatskoj učestalija u muškoj populaciji ( $M : \bar{Z} = 1,29 : 1$ ) (3); u našem istraživanju dvostruko je veća učestalost u novorođenčadi ženskog spola. Rascjepi koji zahvaćaju samo usnu češći su u osoba muškog, a rascjepi nepca u osoba ženskog spola.

Etiologija rascjepa još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Smatra se da rascjepi nastaju kao posljedica nedovršenog razvoja usne i/ili nepca u razdoblju od šestog do osmog tjedna trudnoće, u razdoblju kada se formira lice. Sam naziv (grč. *shiza*, engl. *cleft*) proizlazi iz predodžbe da je riječ o defektu tkiva nastalom zbog razdvajanja prethodno normalno strukturiranih tkiva (2). Budući se usna i nepce formiraju u različito vrijeme, rascjep može zahvatiti usnu, nepce ili su rascjepom zahvaćeni i usna i nepce. Osim nasljeđa, u nastanku rascjepa ulogu igraju i brojni faktori okoline te se stoga danas etiološki faktori odgovorni za nastanak rascjepa svrstavaju u četiri kategorije: mutacije gena (monogena etiologija), kromosomske aberacije, djelovanja vanjskih faktora (teratogeni) i multifaktorsko nasljeđivanje, koje uključuje zajedničko djelovanje više gena i više faktora okoline.

Među potencijalne uzroke navode se lijekovi, upale, pretjerano konzumiranje alkohola, pušenje u trudnoći, nepravilna prehrana i dr. Trend povećanja broja rascjepa vjerojatno je u svezi sa socijalno-ekonomskim faktorima, kao što su trudnoća u adolescenciji, trudnoća u žena starijih od 35 godina ili povećano konzumiranje teratogena u prvim mjesecima trudnoće (4,5,6). Prema podacima objavljenima u časopisu American Journal of Human Genetics, oko četvrtine djece europskih roditelja i oko 60% djece roditelja iz Azije nema obje kopije gena nazvanog GSTT1 (glutation S-transferaza

theta 1). Gen je odgovoran za detoksikaciju dima iz cigarete. Žene koje puše tijekom trudnoće i nose fetus u čijem DNA nedostaju obje kopije navedenog gena imaju višestruko povećan rizik da se dijete rodi s rascjepom usne i/ili nepca ( $p < 0,001$ ) (5).

Varijacije u genu IRF6 (interferonski regulacijski faktor 6) odgovorne su za 12% slučajeva genskog nasljeđivanja rascjepa usne ili nepca. U obiteljima u kojima već postoji dijete s rascjepom, prisustvo opisane varijacije IRF6 gena utrostručuje rizik javljanja rascjepa usne ili nepca kod slijedećeg djeteta (2).

Ukoliko se u trudnoći uzimaju dodaci prehrani koji sadrže folnu kiselinu, smanjuje se vjerojatnost da se rodi dijete s rascjepom usne i/ili nepca. Istraživanje su u Norveškoj proveli znanstvenici sa U.S. National Institute of Environmental Health Sciences. Studija je uključivala više od 575 novorođenčadi s rascjepom usne, rascjepom nepca ili oboje. U studiju je bilo uključeno i 760 novorođenčadi bez rascjepa. Uzimanje dodataka folne kiseline od 400 mikrograma (0,4 miligrama) dnevno umanjilo je rizik za nastanak rascjepa usne za oko 33% te za rascjep usne i nepca također za 33%. Folna kiselina nije ipak umanjivala rizik za nastanak samostalnog rascjepa nepca. Autori zaključuju: ukoliko bi svaka norveška trudnica uzimala folnu kiselinu u gore navedenim dozama, 1 od 5 slučajeva rascjepa usne i nepca koji nisu uzrokovani genetskim sindromima bili bi spriječeni (6).

Genetsko savjetovanje ima svoje mjesto u probiru visokorizičnih obitelji iako se smatra da je posezanje za kariotipizacijom, odnosno invazivnim prenatalnim metodama dijagnostike rezervirano samo za one kod kojih postoji sumnja na pridružene anomalije odnosno sindrome u kojima se javljaju rascjepi usne i nepca. Rascjepi usne i nepca mogu se otkriti već prenatalno: ultrazvučnom pretragom vidljivi su oko 20-og tjedna gestacije (7). Dijagnoza se još uvijek većinom postavlja fizikalnim pregledom nakon rođenja djeteta; u našem istraživanju je dijagnoza postavljena postnatalno u 100% slučajeva. Kako rascjepi zahvaćaju usnu, nos, alveolarni nastavak, tvrdo i meko nepce te uključuju usnu i nosnu šupljinu, prilično lako se dijagnosticiraju već nakon rođenja. Mogu biti jednostrani ili obostrani. Jednostrani su rascjepi češći od obostranih; kod jednostranih rascjepa češće je zahvaćena lijeva strana. Na nepcu nalazimo rascjep samo mekog ili je rascijepljeno i meko i tvrdo nepce. Rascjepi usne i/ili nepca javljaju se kao samostalna malformacija, a mogu biti i praćeni drugim malformacijama. Rascjepi mogu zahvatiti samo usnu, a mogu biti prošireni i na kožu oko usne – u oba slučaja mijenja se i oblik nosa. Na alveolarnom nastavku može se naći samo žlijeb ili je pak cijeli alveolarni nastavak rascijepljen. Tada su segmenti različito razdvojeni; može biti rascijepljen samo početni dio mekog nepca pa sve do potpunih, širokih, obostranih rascjepa koji obuhvaćaju cijelu usnu, nos, alveolarni nastavak te u cijelosti tvrdo i meko nepce. Neki oblici rascjepa mogu duže vrijeme biti neprepoznati, kao što je to slučaj kod submukoznog rascjepa nepca.

Rascjep, osim što narušava izgled, utječe i na funkciju hranjenja, disanja, govora i sluha. Početak liječenja djece rođene

s rascjepom ovisi o vrsti rascjepa. Poteškoće s hranjenjem kod novorođenčadi s rascjepom usne i nepca već se dulje vrijeme opisuju u literaturi. U nesindromskim slučajevima rascjepa tumači se da je osnovni problem nemogućnost formiranja odgovarajućeg negativnog tlaka u usnoj šupljini (8-11) što je usko povezano s nemogućnošću sisanja mlijeka. Posljedice oronazalne komunikacije prisutne kod rascjepa usne i nepca mogu biti nazalna regurgitacija, pretjerani unos zraka, aspiracija tekućine s kašljem te produljeno hranjenje i umaranje djeteta prilikom hranjenja (10). Isto tako, kod roditelja je u velikoj mjeri prisutan strah prilikom hranjenja djeteta (11).

Neadekvatan prirast na tjelesnoj masi (12,13) te malnutricija kod dojenja (14,15) opisani su i u razvijenim zemljama.

U prvim danima djetetova života najvažnije je osigurati adekvatno hranjenje. Jedan dio novorođenčadi koja imaju samo rascjep usne (jednostrani ili obostrani) uspijeva se hraniti na prsima ili uz pomoć normalno oblikovanih duda. Novorođenčad sa rascjepom nepca (sa ili bez rascjepa usne) hrani se isključivo pomoću specijalno oblikovanih duda (12). Navedenim se dudama potiče prirodan refleks sisanja i žvakanja. Sa svakim djetetovim gutljajem vrh dudu koji je širok i zaobljen, prijanja uz nepce, brtveći tako rascjep i omogućavajući da mlijeko otječe u brazdu između obraza i jezika. Navedeno sprječava da mlijeko uđe u dišni sustav, onemogućavajući gušenje djeteta. Također, mlijeko se tako miješa sa slinom, što je važno za predstojeći proces probave.

Ako nakon rođenja nije moguće postići adekvatno hranjenje novorođenčeta s jednostranim ili obostranim rascjepom usne i nepca, neonatolog se konzultira s maksilofacijalnim kirurgom o izradi individualne palatinalne ploče. U Hrvatskoj se navedena izrađuje na Odjelu za malformacije i deformitete Klinike za kirurgiju lica, čeljusti i usta Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu. Novorođenčetu se u endotrahealnoj anesteziji uzme se otisak gornje čeljusti i mekog nepca otisnom masom na bazi ireverzibilnog alginata. Novorođenče mora biti najmanje 6 sati natašte i u pratnji medicinske sestre iz rodilišta s kompletnom medicinskom dokumentacijom i već pregledano od strane anesteziologa. Pomoću uzetog otiska se u zubotehničkom laboratoriju izradi sadreni radni model, na čijoj se osnovi izrađuje individualna palatinalna ploča od hladno polimerizirajućeg akrilata. Nakon izrade se individualna palatinalna ploča temeljito pregleda, kako bi se otkrili mogući oštri bridovi ili poroznost. Nakon iskušavanja i eventualne prilagodbe rubova ploča se polira, kako ne bi iritirala sluznicu usne šupljine novorođenčeta. Slijedi pokusno hranjenje djeteta u nazočnosti medicinske sestre iz rodilišta te kad je god to moguće i roditelja. Rascjepi usne se operativno korigiraju u razdoblju između trećeg i šestog mjeseca života djeteta; dijete treba težiti najmanje 4500 g, treba biti staro najmanje 10 tjedana, a hemoglobin treba biti veći od 100 mg/l (16).

Individualna palatinalna ploča ima ulogu odvajanja usne šupljine od nosne, što omogućuje formiranje odgovarajućeg negativnog tlaka u usnoj šupljini. Na taj način je omogućeno adekvatno sisanje (16). Primjena individualne palatinalne ploče, uz odgovarajuće savjete roditeljima vezanim za

hranjenje novorođenčeta s rascjepom usne i nepca, skraćuje vrijeme hranjenja i povećava količinu uzete hrane. Na taj način omogućuje se normalan rast i razvoj djeteta (17). Rascjep mekog nepca može se zatvoriti odvojeno od tvrdog ili se meko i tvrdo nepce zatvaraju u istom aktu. Za uspješno liječenje djece s rascjepima usne i nepca od iznimne je važnosti timski rad. Osim pedijatra/neonatologa i maksilofacijalnog kirurga, u timu sudjeluje otorinolaringolog, logoped, ortodont, anesteziolog, oralni kirurg, stomatolog, psiholog i socijalni radnik. Liječenje je jedinstveno i specifično jer se odnosi na izgled, govor, slušanje, žvakanje i gutanje. Brojnost i raznolikost članova tima ilustrira svu složenost problematike liječenja osoba s rascjepom.

## ZAKLJUČAK

Incidencija novorođenčadi rođene s rascjepom usne i/ili nepca u našoj bolnici je oko 1,25/1000. Novorođenčad se zaprima u Odjelu za bolesnu novorođenčad i nedonoščad gdje borave dok se ne uspostavi adekvatno hranjenje i adekvatno prirast na tjelesnoj masi. Za hranjenje se koriste specijalne dudu. Svu novorođenčad pregleda i maksilofacijalni kirurg i dogovora pregled na Klinici gdje će se provesti daljnji terapijski postupci (Klinička bolnica Dubrava, Klinika za kirurgiju lica, čeljusti i usta). Za uspješno liječenje djece s rascjepima usne i nepca iznimno je važan multidisciplinarni pristup. Osim pedijatra/neonatologa i maksilofacijalnog kirurga, u timu sudjeluje otorinolaringolog, logoped, ortodont, anesteziolog, oralni kirurg, stomatolog, psiholog i ostalo medicinsko osoblje.

## Literatura:

1. Tinanoff N. *Cleft Lip and Palate*, u: Kliegman et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed: Saunders 2007, 1532-3.
2. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. *Cleft Lip and Palate: Understanding Genetic and Environmental Influences*. *Nat Rev Genet* 2011, 12(3): 167-78.
3. Magdalenić-Meštrović M, Bagatin M, Poje Z. *Incidencija orofacijalnih rascjepa u Hrvatskoj od godine 1988. do 1998*. *Acta Stomat Croat* 2005, 53-60.
4. Stanier P, Moore GE. *Genetics of Cleft Lip and Palate: Syndromic Genes Contribute to the Incidence of Non-Syndromic Clefts*. *Hum Mol Genet* 2004, 13 Spec No 1: R73-81.
5. Shi M, Christensen K, Weinberg CR, Romitti P, Bathum L, Lozada A, Morris RW, Lovett M, Murray JC. *Orofacial Cleft Risk is Increased with Maternal Smoking and Specific Detoxification-Gene Variants*. *Am J Hum Genet* 2007, 80(1): 76-90.
6. Houston M. *Taking Folic Acid at Start of Pregnancy Seems to Lower Risk of Cleft Lip and Palate*. *BMJ* 2012, 345: e4616.
7. Cobourne MT. *The Complex Genetics of Cleft Lip and Palate*. *Eur J Orthod* 2004, 26(1): 7-16.

8. Carlisle D. *Feeding Babies with Cleft Lip and Palate*. Nurs Times 1998, 94(4): 59-60.
9. Clarren SK, Anderson B, Wolf LS. *Feeding Infants with Cleft Lip, Cleft Palate, or Cleft Lip and Palate*. Cleft Palate J 1987, 24(3): 244-9.
10. Choi BH, Kleinheinz J, Joos U, Komposch G. *Sucking Efficiency of Early Orthopedic Plate and Teats in Infants with Cleft Lip and Palate*. Int J Oral Maxillofac Surg 1991, 20(3): 167-9.
11. Wolf LS, Glass RP. *Feeding and Swallowing Disorders in Infancy: Assessment and Management*. Tucson, Therapy Skill Builders, 1992.
12. Oliver RG, Jones G. *Neonatal Feeding of Infants with Cleft Lip and/or Palate: Parental Perceptions of their Experience in South Wales*. Cleft Palate Craniofac J 1997, 34(6): 526-32.
13. Zickefoose M. *Feeding Problems of Children with Cleft Palate*. Children 1957, 4: 225-8.
14. Pandya AN, Boorman JG. *Failure to Thrive in Babies with Cleft Lip and Palate*. Br J Plast Surg 2001, 54(6): 471-5.
15. Avedian LV, Ruberg RL. *Impaired Weight Gain in Cleft Palate Infants*. Cleft Palate J 1980, 17(1): 24-6.
16. Glass RP, Wolf LS. *Feeding Management of Infants with Cleft Lip and Palate and Micrognathia*. Infants Young Child 1999, 12: 70-81.
17. Orihovac Ž., Varga S. *Individualna palatinalna ploča kod novorođenčadi s rascjepom usne i nepca*. Paediatr Croat 2007, 51.

Adresa za dopisivanje

**Mladen Jašić**, dr. med., spec. pedijatar, uži specijalist neonatologije

Opća bolnica Pula, Odjel za pedijatriju, Jedinica za bolesnu novorođenčad i nedonošćad, 52100 Pula,

Zagrebačka 30

tel: 00385/52/376-657

e-mail: mladen.jasic@gmail.com