

Univerzitetni klinički centar u Tuzli, Klinika za ginekologiju i akušerstvo

## **ANOMALIJE CENTRALNOG NERVENOG SUSTAVA KAO PERINATOLOŠKI PROBLEM U TUZLI**

### **ANOMALIES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM AS PERINATAL PROBLEM IN TUZLA**

*Enida Nevačinović, Zlatan Fatušić, Fahrija Skokić, Indira Šerak, Gordana Grgić, Igor Hudić*

*Stručni članak*

*Ključne riječi:* anomalije, centralni nervni sistem, antenatalna zaštita

**SAŽETAK.** Anomalije CNS-a predstavljaju veliki problem perinatalne medicine. **Cilj rada** je prikazati učestalost anomalija CNS-a na uzorku Klinike za ginekologiju i akušerstvo u Tuzli u razdoblju od 1. 1. 1996. do 31. 12. 2003. godine. **Metode.** Retrospektivnom studijom ispitana je učestalost anomalija CNS-a i vrste pojedinih anomalija te kvaliteta antenatalne zaštite i životna dob majki koje su rodile novorođenčad s anomalijama CNS-a. Dobiveni rezultati obrađeni su standardnim metodama deskriptivne statistike. **Rezultati.** U analiziranom razdoblju od 1. 1. 1996. do 31. 12. 2003. godine rođeno je 647 novorođenčadi s nekom od kongenitalnih anomalija, od toga 76 s anomalijama CNS-a. Incidencija ovih anomalija je 1:544, a prevalencija 1,83/1000 živorođenih. Meningomijelokelu smo registrirali najčešće, u 55,26% novorođenčadi, mikrocefaliju u 26,62%, a hidrocefalus u 18,42% od ukupnog broja novorođenčadi s anomalijama CNS-a. Prosječna životna dob majki koje su rodile novorođenčad s anomalijama CNS-a iznosi 30,4±7,15 godina i približna je životnoj dobi majki u kontrolnoj skupini. Antenatalna zaštita je nedovoljna, više od 20% majki koje su rodile novorođenčad s anomalijama CNS-a nema ni jednu kontrolu tijekom trudnoće, a optimalan broj pregleda u analiziranoj skupini ima samo njih 8%. **Zaključak.** Učestalost anomalija CNS-a, u ukupnom broju svih poroda i ukupnom broju poroda s anomalijama još uvijek je znatno veća u odnosu na razvijene zemlje Europe, što povežujemo s nedovoljnim brojem kontrola u trudnoći.

*Professional paper*

*Key words:* anomalies, central nervous system, antenatal care

**SUMMARY.** CNS anomalies currently represent a big challenge in the perinatal medicine. **Objective.** To present the incidence of CNS anomalies in newborns at the Clinic for Gynaecology and Obstetrics in Tuzla in the period from 1. 1. 1996. to 31. 12. 2003. **Methods.** By retrospective study during the eight-year period, incidence of CNS anomalies has been assessed, as well as the types of certain anomalies, quality of antenatal care and age of mothers who delivered newborns with CNS anomalies. The obtained results have been evaluated by using standard descriptive statistic methods. **Results.** During the observed period 647 newborns were delivered with congenital anomaly. The 76 of them had CNS anomalies, so that the incidence of anomalies is 1:544, and prevalence 1,83/1000. The distribution of CNS anomalies was: spina bifida 55,26%, microcephalus 26,62%, and hydrocephalus 18,42%. Average mothers' age who delivered babies with CNS anomalies is 30,4±7,15 and is similar to the age of mothers in all investigated women. Antenatal care is insufficient: over 20% of mothers who delivered babies with CNS anomalies did not have a single medical control during pregnancy, optimal number of controls in observed group was performed in only 8% of them. **Conclusion.** The incidence of CNS anomalies in the total number of all the deliveries and total number of newborns with anomalies is still much higher in comparison with the developed European countries, that may be related to insufficiently developed antenatal care.

## **Uvod**

Anomalije CNS-a zauzimaju značajno mjesto po frekvenciji i spadaju u češće uzroke perinatalnog mortaliteta i morbiditeta. Učestalost se razlikuje prema geografskim prostorima, od 1‰ na Filipinima do 10,4‰ u Irskoj.<sup>1</sup> Anomalije CNS-a se klasificira u dvije velike grupe:

1. Disrafije neuralnog tubusa (anencefalus, meningo-cerebralni tumori i spina bifida),
2. Malformacije koje mijenjaju volumen kranijuma (hidrocefalus i mikrocefalus).

Anencefalus nastaje zbog greške u zatvaranju kranijalnog dijela neuralne cijevi. Incidencija je 1 na 1000, a

uzrok je nepoznat. Anomaliju se može otkriti ultrazvukom već od 13. tjedna trudnoće. Spina bifida nastaje zbog greške u spajanju neuralnih lukova kralježaka, incidencija je 1 do 2‰, osim u nekim područjima, npr sjeverna Irska, gdje je znatno viša. Otkriva se ultrazvučnim pregledom početkom drugog trimestra i povišenim vrijednostima alfa-fetoproteina. Hidrocefalus je karakteriziran proširenim moždanim komorama i povećanom količinom likvora. Često je udružen s drugim anomalijama te od toga zavisi i daljnji postupak nakon postavljanja dijagnoze. Mikrocefalija je teška kongenitalna malformacija, koja se manifestira mentalnom retardacijom.

Etiologija anomalija CNS-a još uvijek je nejasna. Uzroci nastanka u čak 65% slučajeva su još uvijek ne-

poznati, u 25% slučajeva su nasljedni, 5% su hromozomopatije, a ostatak čine promjene uzrokovane vanjskim faktorima: lijekovima, intrauterinim virusnim i bakterijskim infekcijama, bolestima trudnica i drugo.<sup>2</sup> Zbog važnosti za ukupnu društvenu zajednicu i obitelj, danas je prenatalna dijagnostika u središtu pažnje svih koji brinu o zdravlju majke i ploda od koncepcije do poroda.<sup>3</sup> Današnja moderno koncipirana prenatalna zdravstvena zaštita nudi brojne invazivne i neinvazivne testove prenatalne dijagnostike.

Biokemijski testovi su zajedno s ultrazvukom neinvazivni testovi, koji su predviđeni i za trudnice bez rizika.<sup>4</sup> Još su 1984. godine Merkatz i suradnici utvrdili smanjeni nivo alfa-fetoproteina u serumu trudnice koja nosi plod s trisomijom-21.<sup>5</sup> Godine 1988. Canick i sur. ukazuju na sniženi nivo nekonjugiranog estriola, a 1987. godine Bogart i sur. iznose podatak o povišenom nivou korionskog gonadotropina u trudnoći s trisomijom-21. Nešto kasnije, 1990. i 1991. godine Macri i sur. i Spencer, nezavisno jedan od drugog, objavljuju radove koji govore o povišenom nivou slobodne beta-podjedinice HCG. Ovim ranim radovima započinje era uvođenja i primjene biokemijskih testova za skrining Downova sindroma.<sup>6</sup> Spencer navodi da se stopa detekcije kromozomskih aberacija pomoću biokemijskih testova kreće 60 do 75% uz 5% lažno pozitivnih rezultata.<sup>7</sup> Biokemijskim testovima je moguća prenatalna dijagnoza oštećenja neuralne cijevi i prednjeg trbušnog zida. Ultrazvuk je postao dominantna metoda u otkrivanju i prepoznavanju fetalnih malformacija, jer je bezopasan, jednostavan, bezbolan, bez nepovoljnih efekata po majku i plod, a daje prikaz najfinijih anatomskih struktura već od 14. tjedna trudnoće.<sup>8</sup> Ultrazvuk je rutinska metoda bez koje se ne može zamisliti suvremena dijagnostika, jer otkriva više od 75% fetalnih malformacija, a uz biokemijske testove daje mogućnost prenatalne dijagnoze u 90% slučajeva.<sup>9</sup>

## Ispitanice i metode

Retrospektivnom studijom osmogodišnjeg vremenskog razdoblja (1. 1. 1996. do 31. 12. 2003. godine) analizirali smo 647 novorođenčadi s kongenitalnim anomalijama, s posebnim osvrtom na anomalije centralnog nervnog sistema, njihovu učestalost i vrste pojedinih anomalija. Dobiveni rezultati obrađeni su standardnim metodama deskriptivne statistike,  $\chi^2$  testom. Statističke hipoteze su testirane na nivou alfa-0,05 odnosno razlika među uzorcima smatrana je značajnom ako je  $p < 0,05$ .

## Rezultati

U Klinici za ginekologiju i akušerstvo u razdoblju od 1. 1. 1996. do 31. 12. 2003. godine rođeno je 647 novorođenčadi s kongenitalnim anomalijama, od toga 76 s anomalijama centralnog nervnog sistema. Pojavnost ovih anomalija je 1:544, odnosno 1,83/1000 živorođenih. Pojedinačan prikaz ovih anomalija, a prema vrsti anomalije, dat je u *tablici 1*.

*Tablica 1.* Prikaz anomalija CNS-a u Tuzli u razdoblju 1996.–2003. na 41.395 novorođenčadi

*Table 1.* Overview of CNS anomalies in Tuzla during the period 1996–2003 on 41.395 newborns

Anomalija Anomaly	N	Raspodjela* Distribution	Pojavnost** Prevalence
Meningomyelocoele	42	55,26%	10,1‰
Hydrocephalus	14	18,42%	3,3‰
Microcephalus	20	26,62%	4,8‰
Ukupno – All	76	100,00%	18,2‰

\* % u odnosu na ukupan broj anomalija CNS-a – out of total number of CNS anomalies; \*\* stopa na 10.000 poroda – incidence per 10.000 deliveries

*Tablica 2.* Životna dob majki ispitivane novorođenčadi

*Table 2.* The maternal age of examined newborns

Dob majke Mothers age	Živorodeni Newborns	Djeca s anomalijom CNS-a Newborns with CNS anomalies		
		N	Pojavnost Prevalence	Raspodjela Distribution
16–20	827	11	13,3‰	15,30%
21–35	27.323	40	1,46‰	52,70%
36–40	11.590	20	1,72‰	25,80%
>40	1.655	5	3,00‰	6,20%
Ukupno – All	41.395	76	1,84‰	100%

Prikaz je dat brojem registriranih anomalija, zastupljenošću pojedinih anomalija CNS-a u ukupnom broju anomalija CNS-a i stopi javljanja u odnosu na cjelokupni uzorak.

Od 76 novorođenčadi s anomalijama CNS-a, 55,26% ih je imalo meningomijelocelu, stopa pojavnosti je 10,1/10000 poroda, dok je mikrocefalija bila rjeđa sa stopom 4,8/10000 poroda. Hidrocefalus smo našli u 14 novorođenčadi, stopa je 3,3/10000.

Životna dob majki koje su rodile novorođenčad s anomalijama CNS-a, kao i životna dob svih majki koje su rodile novorođenčad u ispitivanom razdoblju, prikazana je u *tablici 2*.

Najveći broj majki koje su rodile novorođenčad s anomalijama CNS-a je bio iz grupe do 36. godina, dakle iz nerizične grupe, ali u toj grupi nalazimo i najveći broj poroda. Statistički značajna razlika nije nađena ni u jednoj grupi ( $p > 0,05$ ).

Prosječna životna dob majki koje su rodile novorođenčad s kongenitalnom anomalijom je 30,48 godina, uz standardnu devijaciju (SD) 7,15 i koeficijent varijacije (KV) 23,46. Prosječni broj pregleda majki koje su rodile novorođenčad s kongenitalnom anomalijom je 3,7, uz SD od 2,8 i vrlo visok KV od 75,70. Bez ginekoloških pregleda bilo je 20,40% majki, manje od 5 pregleda imalo je njih 38,02%, a optimalan broj pregleda, više od osam, imalo je samo 8,96% majki koje su rodile novorođenčad s anomalijama CNS-a. Prosječan broj ultrazvučnih pregleda majki iznosio je 2,34 uz SD 2,08 i KV 88,9, što govori o vrlo velikoj disperziji broja pregleda.

## Rasprava

Anomalije centralnog nervnog sistema bile su s pojavnošću od 1,83/10.000 porođaja. Defekti neuralne cijevi s pojavnošću od 1,0/10.000 su vrlo važne kongenitalne anomalije, koje mogu dovesti do smrti intrauterino, a kod rođene djece oštećenja su značajna i trajna. Uvođenjem prenatalne profilakse folnom kiselinom uočava se smanjenje pojavnosti, ističe Rany (1999), ali ipak se svake godine u Europi rodi oko 4000 novorođenčadi s defektom neuralne cijevi. Većina su meningomijelokele, koje u našem istraživanju nalazimo u 10,1/10.000 porođaja, što je znatno više nego u Hrvatskoj (4,1/10.000), te u 19 zemalja članica EUROCAT-a (5,2/10.000). Ovu učestalost povezujemo s nedostatkom odgovarajućih javnozdravstvenih i edukativnih programa za trudnice, kao i nedostatkom folne kiseline u prehrani. Anomalija je uvjetovana genetskom podlogom, prehrambenim navikama i drugim nepoznatim faktorima.<sup>10</sup> Životna dob majki koje su rodile novorođenčad s anomalijama CNS-a kretala se od 21 do 35 godina. Prosječna životna dob majki u našem uzorku je 30,4±7,15. Najveći broj majki je iz tzv nerizične skupine trudnica, a u toj skupini je i najveći broj porođaja, te životnu dob majki ne možemo smatrati presudnim etiološkim faktorom za nastanak kongenitalnih anomalija CNS-a. Slične rezultate su objavile brojne studije. Stoll i sur. (2001) ističu da čak 75% majki koje su rodile novorođenčad s anomalijama CNS-a pripada mlađoj životnoj dobi.<sup>11</sup> Polak i sur. na uzorku od 47.871 novorođenčadi nalaze veću učestalost svih kongenitalnih anomalija u majki mlađe životne dobi.<sup>12</sup> Ovu pojavu možemo objasniti time što u mnogim zemljama skrining programe prolaze uglavnom trudnice starije od 35 godina. S druge strane ostaje pitanje potrebe organiziranja dodatnog skrininga i za trudnice mlađe životne dobi, koristeći barem biokemijske i ultrazvučne marke, na osnovi kojih bi se odredili kriteriji za dodatnu prenatalnu dijagnostiku.<sup>13</sup>

Antenatalna zaštita daje mogućnost ranog otkrivanja anomalija centralnog nervnog sistema i pravodobno liječenje.<sup>14</sup> Danas je izvan svake sumnje da je, uz sve dostupne mogućnosti prenatalne dijagnostike, broj anomalija centralnog nervnog sistema sveden na minimum u žena koje koriste prenatalnu zaštitu. Naše istraživanje pokazuje da 20,40% majki u tijeku trudnoće nije bilo pregledano, a 38,02% je nedovoljno koristilo prenatalnu zaštitu, čime su povećale rizik neotkrivanja i rađanja novorođenčeta s anomalijom centralnog nervnog sistema.

## Zaključak

Anomalije CNS-a predstavljaju važan perinatalni problem na području Tuzlanskog kantona. Učestalost je još uvijek znatno veća nego u susjednoj Hrvatskoj i 19 zemalja članica EUROCAT-a. Prosječna životna dob majki koje su rodile novorođenčeta s anomalijama CNS-a

je 30,4±7,15 godina i približna je životnoj dobi majki u općoj populaciji. Antenatalna zaštita je nedovoljna jer samo 8% majki u promatranoj grupi ima optimalan broj kontrola. Adekvatnom antenatalnom zaštitom, organiziranjem javnozdravstvenih i edukativnih programa za trudnice i dodatnog skrining programa među trudnicama mlađim od 35 godina, omogućilo bi se rano otkrivanje anomalija CNS-a te pravovremena intervencija i liječenje, čime bi se smanjio perinatalni mortalitet i broj anomalija CNS-a.

## Literatura

1. Dinulović D. Opstetricija. Beograd: Novinsko-izdavačka ustanova 1996;1099–114.
2. Nelson WE. Textbook of Pediatrics. WB Saunders Company 1992;270–304.
3. Blau N, Duran M, Blaskovich ME, Gibson KM. Physicians' guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. Berlin: Springer-Verlag 2003;120–129.
4. Wald NJ, White N, Morris JK, Huttly WJ, Canick JA. Serum markers for Down's syndrome in women who have had in vitro fertilization: implications for antenatal screening. Br J Obstet Gynecol 1999;106:1304–6.
5. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1984;148:886–94.
6. Benn PA, Kaninsky LN, Ying J et al. Combined second trimester biochemical and ultrasound screening for Down syndrome is highly effective. Obstet Gynecol 2002;100:1168–76.
7. Spencer K. Age related detection and false positive rates when screening for Down's syndrome in the first trimester using fetal nuchal translucency and maternal serum beta HCG and PAPP-A. Br J Obstet Gynecol 2001;108:1043–6.
8. Chitty LS, Pandya P. Ultrasound screening for fetal abnormalities in the first trimester. Prenatal Diagnosis 1997;17:1269–82.
9. Kurjak A, Veccek N, Hafner T, Bozek T, Funduk-Kurjak B, Ujević B. Prenatal diagnosis: what does four-dimensional ultrasound? Perinat Med 2002;30:57–62.
10. McKillop DJ, Pentieva K, Daly D et al. The effect of different cooking methods on folate retention in various foods that are amongst the major contributors to folate intake in UK diet. Br J Nutr 2002;88:681–8.
11. Stoll C, Rosano A, Botto L et al. On the symmetry of limb deficiencies among children with multiple congenital anomalies. Ann Genet 2001;44:19–24.
12. Polak J, Letica N, Pleša M. Ispitivanje učestalosti Downova sindroma u desetgodišnjem razdoblju. Sedmi Perinatalni dani. Zbornik radova. Čakovec: Zrinski 1978;123–9.
13. Kurjak A, Mirić D. Prenatalno otkrivanje malformacija fetusa. U: Kurjak A i sur. Ginekologija i perinatologija. Vараždinske Toplice: Golden Time 1995;101–20.
14. Latin V. Anomalije razvoja. U: Dražančić A. i sur. Porodništvo. Zagreb: Školska knjiga 1999;333–70.

Članak primljen: 18. 01. 2006.; prihvaćen: 28. 02. 2006.

Adresa autorice: Dr. Enida Nevačinović, Stupine B/9, 75 000 Tuzla, Bosna i Hercegovina, e-mail: nevam@bih.net.ba