

Univerzitetni klinički centar Tuzla, Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Odjeljenje za novorođenčad

## EPIDEMIOLOŠKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE DOWNOVA SINDROMA U TUZLANSKOM KANTONU BOSNE I HERCEGOVINE

### EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF DOWN SYNDROME IN TUZLA CANTON, BOSNIA AND HERZEGOVINA

*Fahrija Skokić, Amela Selimović, Aida Mršić*

*Stručni članak*

*Ključne riječi:* Downov sindrom, prevalencija

**SAŽETAK.** Klinički je Downov sindrom obilježen mentalnom retardacijom, kraniofacijalnom dismorfijom i mnogobrojnim anomalijama različitih organa i organskih sustava. **Cilj rada** je prikazati epidemiološke i kliničke karakteristike Downova sindroma u Tuzlanskom kantonu, Bosna i Hercegovina. **Materijal i metode.** Prospektivnom studijom tijekom deset godina u Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Tuzli praćena je pojava djece s Downovim sindromom. Dijagnoza Downovoga sindroma je temeljena na kliničkom izgledu i citogenetskoj analizi periferne krvi. **Rezultati.** Prevalencija Downova sindroma je bila 1,77/1000 živorođenih, a učestalost rađanja 1:564 žive novorođenčadi. Od 104 novorođenčadi s Downovim sindromom u terminu je rođeno 62 (59,61%), a prije termina 42 (40,38%) novorođenčeta, uz prosječnu gestacijsku dob 37,38±1,27 tjedana i prosječnu porodnu težinu 2710,90±549,68 grama. Odnos među spolovima M/Ž je bio 2,3:1 ( $p<0,001$ ). Od 104 majke koje su rodile dijete s Downovim sindromom 84,6% ih je iz skupine do 35 godina života. Relativni rizik za rađanje djeteta s Downovim sindromom bio je visok kod majki mlađih od 18 godina, te u dobi preko 45 godina. Djeca s Downovim sindromom češće se rađaju tijekom zimskog razdoblja (siječanj i veljača), a manje tijekom lipnja, srpnja i kolovoza. Minor malformacije su bile prisutne u različitim kombinacijama, a major malformacije su nađene u 57 djece (54,80%). **Zaključak.** Prevalencija Downovoga sindroma na području Tuzlanskoga kantona je visoka. Češće se javlja kod muške, terminske novorođenčadi, smanjene porodne težine. Najčešće su rođena od majki adolescentne dobi i u zimskim mjesecima, s tipičnom kliničkom slikom pa je gotovo nemoguće pogriješiti.

*Professional paper*

*Key words:* Down syndrome, prevalence

**SUMMARY.** Clinical characteristics of Down's syndrome (DS) are mental retardation, craniofacial dismorfy and numerous anomalies of various organs and body systems. **The aim of study** was to present epidemiology and clinical characteristics of DS in Tuzla Canton, Bosnia and Herzegovina. **Material and methods.** The study was prospective, during ten years we followed up prevalence of children with Down syndrome in Clinic for Gynecology and Obstetrics Tuzla. The diagnosis of DS was confirmed according to clinical characteristics and cytogenetic analysis from peripheral blood. **Results.** The prevalence of DS was 1,77/1000 live births, and frequency was 1:564 live births. Out of 104 newborns with Down syndrome, 62 (59,61%) newborns were term delivered and 42 (40,38%) were preterm; the mean gestational age was 37,38±1,27 weeks, the mean birth weight 2710,90±549,68 grams. Male to female ratio was 2,3:1 ( $p<0,001$ ). 84,6% mothers of children with DS were less than 36 years old. Relative risk for delivering child with DS was high among mothers younger than 18 years, it significantly decreases with rising of maternal age until the age of 45, when relative risk increases again. Down's syndrome is more frequent during winter period (January and February) and less frequent during June, July and August. Minor anomalies were found in different combinations, whereas major anomalies were found in 57 children (54,80%). **Conclusion.** The prevalence of Down syndrome in Tuzla Canton is high. It is more frequent among male and term newborns with lower birth weight; it's distribution and relative risk are higher among adolescent mothers and in winter months. Clinical signs are typical and it is almost impossible to make mistake in diagnosing.

## Uvod

Trisomija 21 je najčešća i medicinski najznačajnija aberacija autosomnih kromozoma, koja se klinički iskazuje slikom Downova sindroma (DS). Zbog viška kromozomskog materijala u tjelesnim stanicama djeca imaju tipičan, izmijenjen fenotip, tako da više sliče međusobno nego vlastitoj braći i sestrama. Višak genomske mase je u svim tjelesnim stanicama, osim u mozaičnom obliku, gdje uz trisomične postoje i stanice s normalnim genomom.<sup>1</sup>

Klinički je Downov sindrom obilježen mentalnom retardacijom, kraniofacijalnom dismorfijom i mnogobroj-

nim anomalijama različitih organa i organskih sustava, posebice srčanim manama. Skloni su infekcijama, malignim i autosomnim bolestima i imaju imunu deficijenciju. Često boluju od akutne leukemije, a ukoliko dožive dob od 40–50 godina većina ih pati od presenilne demencije tipa Alzheimer.<sup>2</sup>

Od 1866. i povijesnog djela Langdona Downa »Opažanja o etničkoj klasifikaciji idiota«, nanizala se golema medicinska dokumentacija. Citogenetička era je samo potvrdila staro opažanje kliničara, a medicinska literatura o svim patogenetskim i kliničkim karakteristikama je obilna.<sup>2–4</sup>

Etiologija Downova sindroma do danas je nejasna. Još je davne 1933. godine Penrose uočio vezu između prevalencije DS i godina majke, ali sam način koji pogoduje pojavi nerazdvajanja kromozoma nije poznat.<sup>5</sup> Postoje samo nedovoljno dokazane pretpostavke, a jedna od njih je da sa starošću majke nastupa fiziološko starenje reproduktivnoga sustava, što dovodi do prijevremenoga razdvajanja homolognog kromozoma, poremećaja funkcioniranja diobenog vretena te grešaka u segregaciji kromosoma.<sup>6</sup> Utjecaj životne dobi oca prema dosadašnjim saznanjima ne mijenja značajno rizik od nastanka trisomije-21 te se smatra sekundarnim, iako se u potpunosti ne bi smio ignorirati.<sup>7</sup> Na temelju epidemioloških ispitivanja, u svijetu je učestalost Downovoga sindroma u općoj populaciji 1:700 novorođene djece, a prema EUROCAT izvještaju 1:580 jer su obuhvaćeni živorođeni, mrtvororođeni i pobačeni plodovi.<sup>8,9</sup>

Downov sindrom je u dječjoj patologiji najčešće prepoznati uzrok mentalne retardacije, pa stoga nije čudno da interes za to stanje ne jenjava već više od stoljeća. Ovim radom željeli smo prikazati epidemiološke i kliničke karakteristike Downova sindroma u Tuzlanskom kantonu Bosne i Hercegovine. Studija je prospektivna, proistekla iz kliničkih opažanja, a predstavlja incijalnu analizu mogućih uzroka, kliničkih obilježja i registracije djece s Downovim sindromom u zemlji koja nije članica EUROCAT-a.

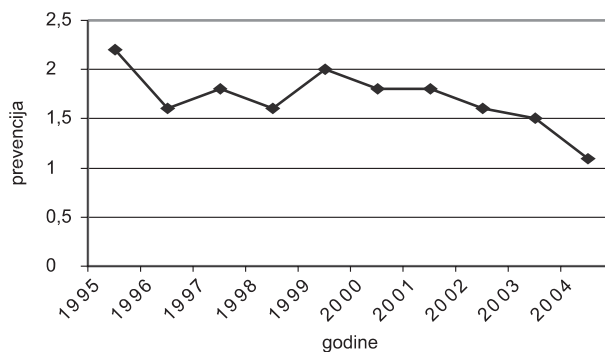
## Metode i ispitanici

Tuzlanski kanton kao teritorijalna jedinica Federacije BiH obuhvaća 13 općina površine 2909 km<sup>2</sup> i broji 510 353 stanovnika. Klinika za ginekologiju i akušerstvo u Tuzli je glavno tercijarno bolničko središte u kojem rađa 89% žena, 10% rađa u još dva manja rodilišta i 1% u kućnim okolnostima. Godišnji broj poroda je preko 5000.

Ispitivanjem je obuhvaćeno 104 novorođenčadi s Downovim sindromom koja su rođena u razdoblju od siječnja 1995. do prosinca 2004. godine. Nisu analizirani pobačeni ni mrtvororođeni plodovi, jer nismo imali mogućnost prenatalne dijagnoze. Dijagnoza DS je temeljena na kliničkom izgledu, kada su pri rođenju primijećene minor malformacije, a tijekom boravka standardno su bili obavljani ehosonografski pregledi mozga, srca i abdomena. Citogenetska analiza periferne krvi rađena je u različitim laboratorijima u Sarajevu, Zagrebu ili Tuzli (ovisno o želji roditelja). Klinički smo postavili sumnju u 105 novorođenčadi, a u jednom je slučaju citogenetski nalaz bio uredan. U statističkoj obradi podataka koristili smo standardne metode deskriptivne statistike,  $\chi^2$ -test, relativni rizik i srednje vrijednosti.

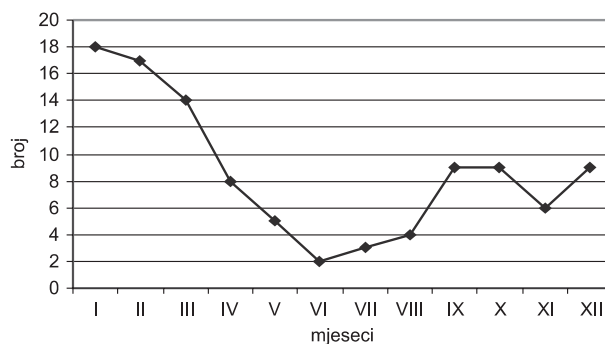
## Rezultati

Tijekom desetgodišnjeg razdoblja Downov je sindrom dokazan u 104 od 58669 žive novorođenčadi. Prevalencija je iznosila 1,77/1000 živorođenih, a učestalost rađanja 1:564 žive novorođenčadi.



Slika 1. Prevalencija Downovog sindroma u Tuzlanskom kantonu u vremenskom razdoblju od 1995. do 2004. godine

Figure 1. The prevalence of Down syndrome in Tuzla Canton from 1995–2004



Slika 2. Sezonska distribucija rađanja djece s Downovim sindromom u Tuzlanskom kantonu prema kalendarskim mjesecima

Figure 2. Seasonal distribution of Down syndrome in Tuzla Canton in relation to months

Tablica 1. Životna dob majki djece s Downovim sindromom i relativni rizik sa 95% CI

Table 1. Maternal age of children with Down syndrome in Tuzla Canton

Godine	N	%	Relativni rizik	95%CI
<18	14	13,46	8,34	5,069–13,291
19–24	19	18,26	1,03	0,681–1,520
25–29	23	22,11	0,64	0,445–0,908
30–34	21	20,19	0,54	0,367–0,781
35–39	17	16,34	2,91	1,861–4,392
40–45	4	3,88	1,38	0,543–3,427
>45	6	5,76	4,60	2,124–9,622
Ukupno	104	100,00		

Kretanje prevalencije je pokazivalo gotovo pravilan raspon rastućih i opadajućih vrijednosti sve do 2004. godine, kada je došlo do smanjenja na 1,1 /1000 (slika 1).

Od 104 novorođenčadi s DS bila su 73 muška i 31 žensko novorođenče, s odnosom među spolovima M/Ž 2,3:1 ( $p<0,001$ ). Termenske je novorođenčadi bilo 62 (59,61%), a pretermenske 42 (40,38%). Prosječna gestacijska dob djece s Downovim sindromom bila je 37,38±1,27 tjedana, a prosječna porodna težina 2710,90±549,68 grama.

Od ukupno 104 majke koje su rodile dijete s Downovim sindromom, bilo je 84,6% do 35 godina života. Statistički značajnu razliku smo našli samo za majke životne dobi manje od 18 godina ( $p<0,001$ ). Relativni rizik za rađanje djeteta s Downovim sindromom bio je visok kod

Tablica 2. Najčešće pridružene minor malformacije u djece s Downovim sindromom u Tuzlanskom kantonu

Table 2. The most frequent associated minor anomalies in children with Down syndrome in Tuzla Canton

Minor malformacije /Minor anomalies	Broj djece No. of children	%
Koso postavljene oči /Upward slanted palpebral fissures	89	85,57
Hipertelorizam/Hypertelorism	76	73,07
Epikantus/Epicanthus	63	60,57
Višak kože na vratu /Excess skin on neck	59	56,73
Malformacije uški/Malformed ears	61	58,65
Visoko nepce/High palate	32	30,76
Prominentan jezik/prominent tongue	96	92,30
Majmunska brazda na dlanu /Simian palmar crease	83	79,80
Klinodaktilija/Clinodactily	23	22,11
Jedna fleksijska brazda na petom prstu /One flexion crease on fifth finger	3	2,88

Tablica 3. Pridružene major malformacije u djece s Downovim sindromom u Tuzlanskom kantonu

Table 3. Associated major anomalies in children with Down syndrome in Tuzla Canton

Major malformacije /Major malformations	Broj djece /No. children	%
Kardiovaskularni sustav /Cardiovascular system	22	21,15
Probavni sustav/Gastrointestinal system	17	14,40
Urogenitalni sustav/Urogenital system	13	12,50
Centralni nervni sustav /Central nervous system	15	4,80
Ukupno/Total	57	54,80

majki mlađih od 18 godina, zatim značajno pada rastom životne dobi majke sve do životne dobi preko 45 godina, kada se ponovno povećava (tablica 1.).

Ispitivanjem sezonske distribucije rađanja djece s Downovim sindromom našli smo značajno manju učestalost tijekom lipnja, srpnja i kolovoza, a veću učestalost rađanja tijekom zimskog perioda, s predominacijom rađanja u siječnju i veljači (slika 2.).

Minor malformacije su bile prisutne u različitim kombinacijama, dok su major malformacije nađene u 57 djece (54,80%). Distribucija minor i major malformacija je prikazna u tablicama 2. i 3.

## Rasprava

Downov sindrom je najčešća poznata kromozomopatija u bolničkoj problematici Tuzlanskog kantona. Prosječna prevalencija u desetgodišnjem vremenskom razdoblju je 1,77/1000 živorođenih, a učestalost rađanja 1:564 žive novorođenčadi i viša je od prosječne prevalencije u većini izvješća EUROCAT-a 1,08/1000.<sup>10,11</sup> Prevalenciju Downovoga sindroma sličnu našem istraživanju ima Saudijska Arabija (1,8/1000), s višom dobi roditelja i povećanim paritetom kao glavnim uzrokom.<sup>12</sup>

Posljednjih godina sve je više izvješća o neznatnom porastu prevalencije Downova sindroma, vjerojatno

zbog porasta trudnoća starije dobne skupine, pomicanjem životne dobi majki za 1 do 2 godine naviše i smanjenjem broja adolescentnih trudnoća.

Visoka prevalencija Downova sindroma u Tuzlanskom kantonu može se objasniti i zbivanjima iz naše nedavne prošlosti (ratno razdoblje) te socijalno-kulturološkim pa i medicinskim razlozima. Naša sredina ima tradicionalno negativni odnos prema mogućim antenatalnim dijagnostičkim postupcima, koji se u jednom razdoblju u Tuzlanskom kantonu nisu ni radili, pa su mnoge majke bile prinuđene citološku obradu obavljati u Zagrebu ili Sarajevu. Odnos među spolovima 2,3:1 u korist muške djece značajno se razlikuje od odnosa muški:ženski u općoj populaciji djece u Tuzlanskom kantonu. Ova bi se predominacija muške djece mogla objasniti i hipotezom češćeg rađanja muške djece u mlađih bračnih parova.

Činjenica da je samo 20 majki (19,20%) koje su rodile dijete s Downovim sindromom imalo više od 35 godina govori u prilog tome da je poslijeratna situacija u Tuzlanskom kantonu imala za posljedicu veći broj sklopljenih brakova u mlađoj životnoj dobi, vjerojatno zbog nezaposlenosti ili nedovoljnoga obrazovanja. U ekonomski razvijenim zemljama parovi sve kasnije ulaze u prvo roditeljstvo jer prioritet daju svom profesionalnom životu. Životna dob majke je jedini do danas poznati, uvjerljiv i dokazan činitelj u etiologiji Downovog sindroma. Naše istraživanje je pokazalo da je najveća učestalost (distribucija) djece s Downovim sindromom u vrlo mlađih žena, u adolescentica te u žena iznad 45 godina.

Ispitivanjem sezonske distribucije rađanja djece s Downovim sindromom našli smo značajno manju učestalost u ljetnim mjesecima. S obzirom da je terminske novorođenčadi bilo 59%, a pretermiske 41%, bilo bi nezahvalno izvršiti procjenu začeca spomenute novorođenčadi, ali je sigurno da postoji zimski »vrh« rađanja DS. Najveći broj djece sa Downovim sindromom rođeno je tijekom zimskih mjeseci da bi početkom proljeća došlo do značajnoga pada koji se zadržava sve do kolovoza i ponovno se tijekom rujna povećava. Ova pojava svakako zahtijeva daljnja istraživanja.

Jasno prepoznavanje fenotipa ovoga sindroma omogućuje i u tehnološki siromašnijim medicinskim sredinama gotovo stopostotnu dijagnozu. Prominentan jezik, koso postavljene oči, majmunska brazda, uz primjetnu hipotoniju miškulature predstavljaju pravi fizikalni skrining koji je skoro nepogrješiv signal opreza. Simptomi koje smo otkrili su po učestalosti javljanja slični istraživanjima drugih autora.

## Zaključak

Prevalencija Downova sindroma na području Tuzlanskog kantona je visoka. Češće se javlja kod muške, terminske novorođenčadi, smanjene porodne težine. Najveću učestalost rađanja i relativni rizik imaju majke ado-

lescentne dobi, u zimskim mjesecima. Klinička slika je tipična i gotovo je nemoguće pogriješiti.

## Literatura

1. Stevenson AC, Johnson HA, Stewart MP, Glodinh DR. Congenital malformations. The report of a study of series of consecutive birth in 24 centers. Bull World Hlth Org 1996;34.
2. Barišić I, Tokić V, Beer Z, Modrušan-Mozetić Z, Žužak A, Vondraček N, Milevoj-Ražem M, Mršić Toth M, Ligutić I. Desetogodišnje epidemiološko praćenje prirođenih mana u sjeverozapadnoj Hrvatskoj. Pediatr Croat 2003;47:181–8.
3. Czeizel A. Prevention and control of congenital abnormalities in Hungary. Annex. A model for monitoring birth defects. Rome 1994;1–33.
4. Ligutić I, Švel I, Beer Z, Modrušan-Mozetić Z, Czeisberger B, Capar M, Žužak A. Evropski registar kongenitalnih anomalija – EUROCAT. Arh zašt majke i djeteta 1989;33:168–82.
5. Holt SB, Penrose LS. The genetics of dermal ridges. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1968.

6. Doria-Rose VP, Kim HS, Augustine ET, Edwards KL: Parity and risk of Down's syndrome. Am J Epidemiol 2003; 158:503–8.

7. Johnson Z, Lillis D, Delany V, Hayes C, Dack P. The epidemiology of Down syndrome in four counties in Ireland 1981–1990. J Public Health Med 1996;18:78–86.

8. Iliyasu Z, Gilmour WH, Stone DH. Prevalence of Down in Glasgow 1980–96. The growing impact of prenatal diagnosis on younger mothers. Health Bull 2002;20:20–6.

9. Sipek A, Gregor V, Horacek J, Chudobova M. Down's syndrome in the Czech Republic 1961–1997. Ceska Gynekol 1999; 64:173–9.

10. Merrick J. Incidence and mortality of Down syndrome. Isr Med Assoc J 2000;2:25–6.

11. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. Lancet 2003;361:1281–9.

12. Frid C, Drott P, Otterblad Olausson P, Sundelin C, Anneren G. Maternal and neonatal factors and mortality in children with Down syndrome born 1973–1980 and 1995–1998. Acta Paediatr 2004;93:106–12.

Članak primljen: 25. 04. 2007.; prihvaćen: 18. 09. 2007.

Adresa autorice: Fahrija Skokić, Vukovarska 11, Tuzla, BiH, e-mail: fskokic@hotmail.com



**VIJESTI**  
**NEWS**

## THE FETUS AS A PATIENT XXIV CONGRESS Frankfurt/Main, June 12–14 2008

**Chairman:** Prof. Eberhard Merz, Director Dept. of Gynecology and Obstetrics, Northwest Hospital, Frankfurt/Main

### Topics:

- A. Prevention of fetal malformations**
- B. Prenatal Diagnosis:** Screening of fetal malformations • Diagnosis of malformations, syndromes and aneuploidies • IVF and fetal malformations • 3D/4D ultrasound in prenatal diagnosis • MRI in obstetrics • Fetal products in maternal blood • IUGR • Multiple pregnancies • Invasive procedures • Genetics • Ethics
- C. Prenatal therapy:** Maternal disease (diabetes, preeclampsia) • Preterm labor, preterm delivery • Drug therapies during pregnancy • Fetal therapy (intrauterine transfusion, fetal arrhythmia, spina bifida, diaphragmatic hernia, laser therapy in twin-twin transfusion syndrome)
- D. Perinatal strategies:** Preeclampsia • Low and high birth weight infants • Intraamniotic and perinatal infections • Ultrasound in emergency cases • Placental pathology
- E. Postnatal strategies:** Neonatal management • Treatment of neonates with malformations

**Free communications.** Online submissions: [www.fetus-as-a-patient](http://www.fetus-as-a-patient), or email: [fetus@thieme.de](mailto:fetus@thieme.de); Deadline for paper submissions: November 15-th, 2007

**Participation fees:** Before April 15-th, 2008: Physicians € 400, Trainees € 250, Nurses, midwives € 150, Accomp. Persons € 100; After April 15-th: € 450, 300, 200, 150.

**Farther informations:** [www.fetus-as-a-patient.de](http://www.fetus-as-a-patient.de); email: [fetus@thieme.de](mailto:fetus@thieme.de)