

Down sindrom u regiji zapadne Hercegovine u petogodišnjem razdoblju-dinamika incidencije

Darinka Šumanović-Glamuzina¹, Toni Soldo¹, Marjana Jerković Raguž²

¹Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Mostaru

²Klinika za dječje bolesti- Sveučilišna Klinička Bolnica Mostar
88000 Mostar, Bosna i Hercegovina

Rad je primljen 10.02.2022. Rad je recenziran 17.03.2022. Rad je prihvaćen 29.03.2022.

SAŽETAK

Uvod: Down sindrom (DS) je najčešća kromosomopatija koja se pojavljuje u novorođenačkoj populaciji djece u regiji zapadne Hercegovine (ZH). Praćenjem incidencije kroz više desetljeća u ovoj regiji povećali smo razumijevanje i zdravstvenog i sociokulturnog standarda u pristupu djeci s ovim osobitim sindromom.

Cilj ove analize petogodišnjeg razdoblja bio je dobiti uvid u osnovne epidemiološke karakteristike novorođenčadi sa SD u razdoblju od 2016. do 2020.g.

Ispitanici i metode: Proveli smo retrospektivnu analizu bolničke dokumentacije na Klinici za dječje bolesti SKB Mostar. Ispitanici su bili djeca liječena zbog Down sindroma.

Rezultati: U tom razdoblju bilo je 8851 živorođene novorođenčadi u regiji ZH. Bilo je 15 živorođene djece s DS. Incidencija DS za to razdoblje iznosi 1,69/1000 novorođenih. Abortirani i mrtvorodenčad se nisu analizirali. Bilo je sedmero dječaka (47 %) i osam djevojčica (53 %). Sva djeca su citogenetski analizirana, svi su bili regularni tip trisomije 21. Devet majki (60 %) je bilo starije od 35 g. Major malformacije (MM) su nađene u sve novorođenčadi, najčešće su bile prisutne malformacije kardiovaskularnog sustava (67 %). Šestero (40 %) je imalo više od šest karakterističnih minor stigmata (mM). 80 % djece rođeno je nakon 37 tjedana gestacije. 87 % majki je imalo urednu trudnoću. U 93 % novorođenčadi s DS postnatalni ishod je bio uredan. Jedno novorođenče je imalo smrtni ishod.

Zaključak: Prevalencija DS u regiji zapadne Hercegovine kroz zadnjih pet godina je neznatno niža od one u prijašnjem desetljeću. Nešto je viša od one u zapadnim regijama Europske unije. Bolja perinatalna zaštita i dobri ishodi djece s DS optimizirali su i humanizirali pristup novorođenčetu s DS.

Ključne riječi: Down sindrom, incidencija, zapadna Hercegovina,

Adresa za korespondenciju: dara.glamuzina@tel.net.ba; darinka.glamuzina@fzs.sum.ba

UVOD

Danas dobro klinički, genetički i neurorazvojno definiran sindrom i dalje izaziva pažnju u kliničkoj praksi i u zajednici. Opažene činjenice da se češće javlja u starijih roditelja (>35 g.), dovele su do uvođenja učinkovite prenatalne dijagnostike. Tom probiru ipak izmiču mlađe skupine trudnica, pa se danas sve više (osobito u ekonomski razvijenim sredinama) djeca s ovim sindromom javljaju u mladih majki (1).

Prva istraživanja prevalencije Down sindroma (DS) šezdesetih godina prošlog stoljeća opisuju opću prevalenciju od 1-2/1000 novorođenih (2). Europski registar kongenitalnih malformacija (EUROCAT) praćenjem nacionalnih izvješća ustanovio je zanimljiv fenomen: Prevalencija DS u 20.st. do osamdesetih godina opada u većini zapadnoeuropskih zemalja, pretpostavlja se zbog smanjene fertiliteta starijih žena. Također je tome doprinijela prenatalna dijagnostika i posljedični pobačaji. Nakon 80.-tih g. 20.st. ponovo počinje rasti incidencija DS, moguće zbog povećane fertiliteta u starijoj dobi (2,3). Sada možemo primijetiti da socio-ekonomsko-kulturni milje uglavnom utječe značajno na prevalenciju DS u nekoj sredini ili regiji (3).

U našoj regiji (ZH) gotovo 100% žena rađa u medicinskoj ustanovi (Sveučilišnoj kliničkoj bolnici Mostar). Služeći se EUROCAT protokolom, pratimo više od dva desetljeća incidenciju DS kao i kliničke ishode ove djece (4). Medicinski tehnološki napredak u ovom razdoblju ostavio je značajan impakt na pristup novorođenčetu sa DS. Mogućnost liječenja čestih velikih anomalija, mogućnost intenzivne rehabilitacije, socijalna senzibilnost u zajednici, sve to je promijenilo percepciju i medicinske i opće zajednice u suživotu s djecom s DS.

Cilj rada je bio dobiti uvid u opću petogodišnju prevalenciju te u pojedinačnu godišnju incidenciju djece s DS rođenih u Sveučilišnoj Kliničkoj Bolnici (SKB) Mostar kao i onih koji gravitiraju i liječe su u Mostaru u razdoblju od 2016. do 2020.g. Također je bio cilj dobiti uvid u njihovu citogenetsku dijagnozu. Analiziran je

utjecaj dobi majke, gestacije, spola, prenatalnih i postnatalnih komplikacija, kao i prisutnost velikih (MM) i malih malformacija (mM) u analizirane djece s DS.

ISPITANICI I METODE

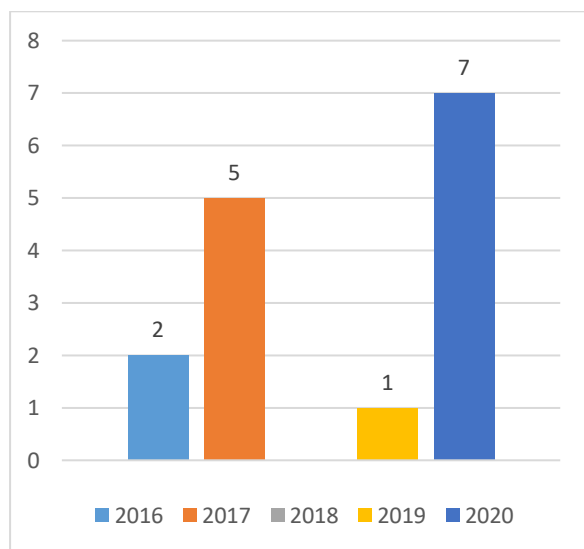
Istraživanje je provedeno kao retrospektivna analiza bolničke dokumentacije na Klinici za dječje bolesti SKB Mostar za razdoblje od 2016. do 2020.g. Procjenjuje se da je u tom razdoblju u općinama Mostar, Posušje, Grude, Široki Brijeg, Ljubuški, Livno, Čitluk, Tomislavgrad, Čapljina, rođeno ukupno 8851 dijete a registrirano je 15 djece s DS.

Sva novorođenčad s DS detaljno su pregledana po rođenju na prisutnost minor malformacija koje su vidljive i karakteristične za sindrom. Velike malformacije utvrđene su tijekom boravka djeteta na Odjelu za neonatologiju Klinike za dječje bolesti SKB Mostar. Analizirana su samo živorođena djeca sa sumnjom na DS, a mrtvorodenčad su zbog organizacijskih teškoća izostavljena. Sva djeca su klinički analizirana (laboratorijski, ultrasonografski, citogenetički) u SKB Mostar. Citogenetska analiza je urađena u Citogenetskom laboratoriju SKB Mostar. Nakon otpusta djeca su praćena od strane fizioterapeuta, rehabilitatora, logopeda, psihologa i genetičara. Ovo je deskriptivna analiza nekih epidemioloških karakteristika novorođenčadi s DS u jednoj vrlo jasno geografski definiranoj regiji s oko 266 088 stanovnika, gradom Mostarom od aproksimativno 113 169 stanovnika, a u Sveučilišnoj Kliničkoj Bolnici kojoj svi gravitiraju provodi se perinatalna zaštita tercijarne razine.

REZULTATI

U razdoblju od 2016. do 2020.g. u SKB Mostar registrirano je 15 djece sa sumnjom na DS. Pojedinačne godišnje frekvencije prikazane su na Slici 1. U 2018.g nije bilo djece s DS. Najviša pojedinačna godišnja frekvencija bila je sedmero djece s DS u 2020. Ukupna

prevalencija za promatrano razdoblje iznosi 1,69/1000 novorođenih.



Slika 1. Raspodjela djece sa DS u razoblju od 2016. do 2020.g u SKB Mostar (godišnje frekvencije)

U 2016.g. bilo je 1821 živorođeno novorođenče u SKB Mostar, a dvoje djece je imalo DS. Godišnja incidencija je 1,09/1000 živorođenih. U 2017.g. bilo je 1678 novorođenče, a s DS registrirano je petoro novorođenčadi. Godišnja incidencija DS iznosi 2,97/1000 živorođenih. U 2018.g. nije registrirano niti jedno dijete s DS. U 2019.g. bilo je 1739 živorođenih, a s DS registrirano je jedno dijete, incidencija je 0,57/1000. U 2020.g. registrirano je sedmero djece s DS na 1762 novorođenih pa je godišnja incidencija 3,97/1000 novorođenčadi (Tablica 1.).

Tablica 1. Godišnje incidencije djece s DS u razdoblju od 2016. do 2020. na 1000 živorođenih (SKB Mostar)

Godina	2016	2017	2018	2019	2020
	6.	7.	8.	9.	0
Broj živorođe nih	182	167	185	173	176
	1	8	1	9	2
N (DS)	2	5	0	1	7
n/1000	1,09	2,97	0,0	0,57	3,9
					7

Od 15 djece s DS, sedam je dječaka (47 %) a osam je djevojčica 8 (53 %). Samo troje novorođenčadi je rođeno iz gestacije kraće od 37 tjedana, a 12 je rođeno iz terminskih trudnoća (80 %). Uredna prenatalna anamneza utvrđena je u 13 djece (87 %) kao i uredna postnatalna anamneza u 14 djece.

Dob majke viša od 35 g. utvrđena je devet majki (60 %), dok je preostalih šest bilo mlađe od 35 g. Tako zapravo nije utvrđena statistički značajna povezanost starije dobi i pojave djece s DS ($\chi^2=0,600$, $p=0,439$, $df=1$).

Major malformacije utvrđene su u sve djece s DS. Raspodjela prisutnih MM prikazana je na Tablici 2. Najčešće su bile registrirane malformacije kardiovaskularnog sustava (67 %), zatim malformacije genitourinarnog sustava (dvoje muške djece). Malformacijski kompleksi su registrirani u troje djece.

Tablica 2. Neke kliničke osobitosti novorođenčadi s DS u razdoblju od 2016. do 2020. u SKB Mostar

Spol	Gestacijska dob (tjedni)	Major malformacije	Minor malformacije	Prenatalna anamneza	Postnatalna anamneza
Muški	<37 3/15	KVS 10/15	>6 6/15	Uredna 13/15	Uredna 14/15
Ženski	>37 12/15	GU 2/15	<6 9/15	Patološka 2/15	Patološka 1/15
Uk.	15	Multiple 3/15			

Skraćenice: KVS- kardiovaskularni sustav; GU-genitourinarni sustav

Citogenetski su svi imali regularni tip trisomije 21. U šestoro novorođenčadi (40 %) nađeno je šest ili više minor malformacija, a u devet (60 %) manje od šest minor malformacija. Samo jedno dijete je egzistiralo unutar novorođenačkog razdoblja zbog komplicirane kardiovaskularne malformacije.

RASPRAVA

Prevalencija DS u regiji ZH je uravnotežena u dva zadnja desetljeća. Prosječno se rodi od 1-4 djeteta s DS godišnje. Ipak ima godina kad je taj broj nešto viši, npr. 2020. je rođeno sedmero djece s DS. Godina 2018. je iznimna u dva desetljeća da nije registrirano u kohorti novorođenčadi niti jedno dijete s DS. Ova činjenica u praktičnim smislu nije realna, više je moguće da je neko dijete s DS iz ove regije rođeno u nekom od bližih medicinskih centara Hrvatske što nije rijetka praksa. Ipak godišnja incidencija za ovo petogodišnje razdoblje varira od 0,57/1000 do 3,97/1000. Prosječna incidencija za ovo petogodišnje razdoblje iznosi 1,69/1000 novorođenčadi što je gotovo isto kao opažena prevalencija za prethodno istraživana dvadesetogodišnja razdoblja (5). Iako je u našoj sredini moguća i dostupna prenatalna dijagnostika na DS, pretpostavljamo da je majke rijetko koriste zbog kulturološko-religijskih razloga. Čak i kad znaju da nose dijete s DS, majke se u našoj sredini odlučuju na trudnoću i porod. Činjenica je da je značajno poboljšana medicinska skrb u zadnja dva

desetljeća promijenila ishode i one novorođenčadi s teškim srčanim ali i ostalim anomalijama. To je učinilo sudbinu ove djece i njihovih roditelja prihvatljivijim izborom u odnosu na arteficialni pobačaj. Radi se o sredini sa značajno utvrđenim religijskim odnosom prema nerođenom životu. I ta se činjenica poštuje od strane zdravstvene skrbi bez agresivne ponude prenatalne dijagnostičke teže koja najbolji terapijski cilj i dalje vidi u elektivnim pobačajima. Ova prevalencija DS slična je onoj u kulturološki i religijski sličnim sredinama, a viša je od one iz većine zemalja zapadne Europe (6,7).

Većina djece s DS (10/15) rođena je iz druge ili treće trudnoće. 9/15 majki (60 %) starije je od 35 g. Pa, iako razlika prema majkama mlađim od 35 g. (40 %) nije statistički potvrđena ($\chi^2=0,600$; $p=0,439$), ovaj podatak je važan jer upućuje na činjenicu da dob roditelja (ovdje majke ?) utječe na pojavnost DS. Pojavnost DS i dob roditelja već su dugi niz godina bili predmet istraživanja. Ta je veza potvrđena u epidemiološkim studijama širom svijeta (8,9,10). Sada vrijedi izdvojiti samo činjenicu da se posljednjih godina DS registrira u većoj mjeri u mlađih majki, a to je moguće posljedica selektivnosti koja se postigla prenatalnom dijagnostikom u starijih trudnica i terminacijom aficiranih trudnoća. Ovo je posebno zamjetljivo u zemljama sa višim ekonomskim standardom.

Iako je u SKB u Mostar i u regiji moguće uraditi prenatalnu dijagnostiku (UZV, biokemijski probir, fetalna amniocenteza, NIFTY-Non Invasive Prenatal Test) ta se praksa rijetko koristi zbog relativno snažno utvrđenih kulturološko-religijskih okvira.

Stoga smo utvrdili da je već par desetljeća prevalencija DS između 1,5-1,8/1000 novorođenih. To bi se uvjetno moglo nazvati „prirodnom nemodificiranom“ prevalencijom.

Od 15 djece s DS, sedam je dječaka a osam djevojčica. Gotovo podjednak postotak i muške i ženske novorođenčadi, razlikuje se od našeg iskustva od prije dvadesetak godina kad je gotovo dvostruko više dječaka bilo pogođeno (5). Po pitanju spola i DS razlike u studijama postoje. U nekim analizama nađeno je više dječaka s DS kao npr. u Indiji i Rusiji (11,12), a u nekima više djevojčica pogođenih ovim sindromom, npr. u Čileu i Kuwajtu (13,14.). U ovoj kohorti novorođenčadi s DS svi slučajevi su bili regularni tip trisomije 21. Ovu činjenicu objašnjavamo relativno malim brojem uzorka, inače slučajevi translokacijskog kariotipa u našoj sredini su u prijašnjim analizama registrirani.

Gestacijska dob novorođenčadi s DS bila je značajno viša od one registrirane u literaturi (15,16). U 80 % ih je bila viša od 37 tjedana gestacije. Također je većina (87 %) imala urednu prenatalnu ali i postnatalnu anamnezu (93 %). U sve djece se nađene major malformacije, uglavnom kardiovaskularne (10/15). Od novorođenčadi s KVS anomalijama najčešća je bila AVSD i VSD (ventrikulski septalni defekt). U djece s DS gotovo svi izvještavaju o prisutnosti KVS anomalija u oko 40.50 % djece. U naše novorođenčadi KVS anomalije su registrirane u 66,7 % djece. Osam djevojčica i dva dječaka su imali KVS anomalije. Anomalije mokraćnog sustava imala su dva dječaka. To je slično analizama iz drugih studija (17). Od anomalija urogenitalnog sustava bilo je dvoje muške novorođenčadi sa anomalijom mokraćovoda i pijelona bubrega.. Prisutnost major malformacija značajno utječe na kvalitetu života djeteta s DS. Ipak,

mogućnost medicinske brze i kvalitetne intervencije značajno je poboljšala ishode ove djece. U ovoj kohorti djece s DS zabilježen je samo jedan smrtni ishod, odmah u ranoj novorođenačkoj dobi zbog teške srčane anomalije i prateće plućne hipertenzije. Gledajući retrospektivno na prošle dekade praćenja djece s DS, možemo zaključiti da je godišnja incidencija DS slična onoj u prethodnim razdobljima. Kohortna višegodišnja prevalencija je slična već opaženoj. Ono što se izmijenilo značajno je i prenatalna i postnatalna kvaliteta zdravlja djece s DS. Djeca s DS iako imaju prisutne velike anomalije, značajno pokazuju trend dobrog preživljavanja i kratkoročno i dugoročno. To pripisujemo poboljšanoj razini zdravstvene zaštite u svim dimenzijama u našoj regiji. Smatramo važnim daljnje praćenje ove karakteristične skupine djece radi usmjerenja razvoja kako medicinskog tako i socijalno-kulturološkog. To samo može poboljšati i humanizirati ovo vrlo delikatno područje humane medicine. Time će se traumatično iskustvo i trudnoće i poroda djece s DS iz „tragične sudbine“ polako preobražavati u prihvatljivu ljudsku sudbinu (18).

U zaključku ove analize petogodišnje kohorte novorođenčadi u SKB Mostar, možemo reći da je godišnja incidencija DS slična onima u prethodnim decenijama od kada se prati epidemiologija ovog sindroma u zH. Uz izvjesne amplitude, ujednačena prosječna prevalencija od 1,69/1000, daje indirektni opis perinatalne sociomedicinske prakse. Samo na prvi pogled visoka (?) incidencija DS u praksi nije niti ekonomski, niti kulturološki „problem“ koji zahtjeva u drugačijem obrascu prakse prilično agresivne i psihološki traumatične medicinske intervencije na majci i djetetu.

LITERATURA

1. Lanzoni M, Kinsner-Ovaskainen A, Morris J, Martin S. Socio-economic regional microscope series - EUROCAT – Surveillance of congenital anomalies in Europe: epidemiology of Down syndrome 1990-2014, Publications Office of

- the European Union, Luxembourg, 2019, vISBN978-92-76-00574-2, doi:10.2760/70796, JRC115824
2. Stevenson RE. Causes of Human Anomalies: An Overview and Historical perspective. IN: Stevenson RE, Hall JG and Goodman RM. Human Malformations and Related Anomalies. New York, Oxford University Press, 1993.
 3. Olsen CI, Cross PK, Gensburg LJ. Down syndrome: interaction between culture, demography and biology in determining the prevalence of a genetic trait. *Hum Biol* 2003;75:503-20.
 4. EUROCAT Working Group: EUROCAT Guide for registration of Congenital Anomalies. Brussels, 1990. 6. Frid C, Drott P, Otterblad OP, Sundelin C, Anneren G.
 5. Šumanović Glamuzina D, Zovko A, Letica I, Mustapić A. Epidemiological characteristics of children born with Down syndrome in Western Herzegovina in the period of the last twenty years. *Psychiatr Danub*. 2014;26(2).
 6. O'Nuallain S, Flanagan O, Raffat I, Avalos G, Dineen B: The prevalence of Down syndrome in County Galway. *Ir Med J*. 2007; 100:329-31.
 7. De Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe. *Europ J Hum Genet*. 2021; 29:402-410. (Internet: pristup 16. Mart 2022.)
 8. Kurtović-Kozarić A, Mehinović L, Malešević R, Ibrulj S. Ten-year trends in prevalence of Down syndrome in a developing country: impact of the maternal age and prenatal screening. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.08.038; (Internet pristup 16. Mart.2022.)
 9. Sotonica M, Ibrulj S, Hasić S, Jandrić R. Association of Parental Age and the Type of Down Syndrome on the Territory of Bosnia and Herzegovina. *Med Arch* [Internet]. 2016;70(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4851533/>
 10. Wu J, Morris JK. Trends in maternal age distribution and the live birth prevalence of Down's syndrome in England and Wales: 1938-2010. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(9):943-7. doi: 10.1038/ejhg.2012.288. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23361224
 11. Keva MP, Tullu MS, Muranjan MN, Girisha KM: Down syndrome: clinical profile from India. *Arch Med Res*. 2004;35:31-5.
 12. Kovaleva NV, Butomo IV, Korblein A: Sex ratio in Down syndrom. *Studies in patients with confirmed trisomy 21*. *Tsitol Genet*. 2001;35:43-9.
 13. Verma RS, Huq A: Seks ratio of children with trisomy 21 or Down syndrome. *Cytobios*. 1987;51:145-8.
 13. Al-Awadi SA, Farag TI, Teebi AS, Nagiub KK, Sundareshan TS, Murty DS: Down syndrome in Kuwait. *Am J Med Genet Suppl*. 1990;7:878.
 14. Zergollern-Čupak LJ. i sur.: Downov sindrom-iskustva i spoznaje. Centar za rehabilitaciju „Zagreb“, 1998.
 15. Morris JK, Cole TJ, Springett AL, Dennis J. Down syndrome birth weight in England and Wales: Implication for clinical practice. *Am J Med Genet A*. 2015;167(12):3070-3075. doi:10.1002/ajmg.a.373366
 16. Alhuzaimi A, Alotaibi N, Alanazi R, Temsah M. Congenital Heart Defect and Pulmonary Hypertension in Children With Down Syndrome: Clinical Profile Over Two Decades. *Cureus* [Internet]. 2021;13(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7872499/>
 17. Miller PS, Levine RL: Aviding genetic genocide: understanding good intentions and eugenics in the complex dialogue between the medical and disability communities. *Genet Med*. 2013;15:95-102.

DOWN SYNDROME IN THE REGION OF WESTERN HERZEGOVINA IN A FIVE-YEAR PERIOD-INCIDENCE DYNAMICS

Darinka Šumanović-Glamuzina¹, Toni Soldo¹, Marjana Jerković Raguž²

¹Faculty of Health Studs University of Mostar

²Clinic for Pediatrics University Clinical Hospital Mostar
88000 Mostar, Bosnia and Herzegovina

ABSTRACT

Introduction: Down syndrome (DS) is the most common chromosomal abnormality in the newborn population of children in the region of western Herzegovina (zH). By monitoring the incidence over decades in this region, we have increased our understanding of both the health and sociocultural standards in approaching children with this particular syndrome.

Objective: The objective of this five-year analysis was to gain insight into the basic epidemiological characteristics of newborns with DS in the period from 2016 to 2020.

Subjects and methods: We conducted a retrospective analysis of hospital documentation at the Clinic for Pediatrics of the University Clinical Hospital Mostar. The subjects were children with Down syndrome.

Results: There were 8851 live births in the given period in the zH region and 15 live births with DS. The incidence of DS for this period is 1.69 / 1000 newborns. Aborted and stillbirths were not included in the analysis. There were seven boys (47%) and eight girls (53%). All children were cytogenetically analyzed, all were regular type trisomy 21. Nine mothers (60%) were older than 35 years of age. Major malformations (MM) were found in all newborns, the most common being malformations of the cardiovascular system (67%). Six (40%) had more than six characteristic minor stigmas (mM). There were 80% of children born after 37 weeks of gestation, and 87% of mothers had a normal pregnancy. In 93% of infants with DS the postnatal outcome was normal. Fatal outcome was noted in only one newborn.

Conclusion: The prevalence of DS in the region of western Herzegovina over the last five years is slightly lower than in the previous decade. It is slightly higher than in the western regions of the European Union. Better perinatal care and good outcomes of children with DS have optimized and humanized access to a newborn with DS.

Key words: Down syndrome, incidence, western Herzegovina

Correspondence:

dara.glamuzina@tel.net.ba; darinka.glamuzina@fzs.sum.ba