Ponderalni indeks u djece sa sindromom Down

Bešlić, Marina

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:362480

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Marina Bešlić

PONDERALNI INDEKS U DJECE SA SINDROMOM DOWN

Diplomski rad

Akademska godina:
2017./2018.

Mentorica:

doc. dr. sc. Ivana Unić Šabašov, dr. med.

Split, srpanj 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Marina Bešlić

PONDERALNI INDEKS U DJECE SA SINDROMOM DOWN

Diplomski rad

Akademska godina:
2017./2018.

Mentorica:

doc. dr. sc. Ivana Unić Šabašov, dr. med.

Split, srpanj 2018.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Definicija i povijest sindroma Down 2
1.2. Epidemiologija sindroma Down 3
1.3. Genetika sindroma Down 4
1.3.1. Mehanizam nastanka trisomije 4
1.3.2. Ekspresija gena u sindromu Down 5
1.4. Prenatalna dijagnostika sindroma Down 6
1.5. Klinička prezentacija sindroma Down 7
1.5.1. Fenotipska obilježja 7
1.5.2. Pridružene anomalije 8
1.5.3. Komorbiditeti u dječjoj i odrasloj dobi 8
1.6. Značajke rasta djece sa sindromom Down 10
1.6.1. Prenatalni rast 10
1.6.2. Antropometrijski parametri u novorođenačkoj dobi 10
1.6.3. Postnatalni obrazac rasta 10
1.6.4. Pubertetski razvoj u sindromu Down 11
1.7. Procjena rasta i nutritivnog statusa 11
1.7.1. Prenatalna procjena fetalnog rasta 11
1.7.2. Porođajna masa 12
1.7.3. Intrauterini zastoj u rastu 13
1.7.3.1. Simetrični i asimetrični *IUGR* 13
1.7.3.2. Posljedice *IUGR* 14
1.7.4. Fetalna pothranjenost 15
1.7.5. Antropometrijski indeksi proporcionalnosti 15
1.7.5.1. Omjer porođajne mase i duljine 16
1.7.5.2. Indeks tjelesne mase 16
1.7.5.3. Ponderalni indeks 16
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 19
3. MATERIJALI I METODE 21
3.1. Ispitanici 22
3.2. Mjesto istraživanja 22
3.3. Organizacija istraživanja 22

3.4. Opis istraživanja 22
3.5. Statistička obrada podataka 23
4. REZULTATI 24
5. RASPRAVA 35
6. ZAKLJUČCI 40
7. POPIS CITIRANE LITERATURE 42
8. SAŽETAK 52
9. SUMMARY 54
10. ŽIVOTOPIS 56

1. UVOD

1.1. Definicija i povijest sindroma Down

Sindrom Down, uzrokovan trisomijom kromosoma 21, najčešći je neurorazvojni poremećaj dječje dobi, s prosječnom incidencijom od 1:750 - 1:1000 novorođenčadi (1, 2).

Povijesno gledano, proučavanje ovog sindroma može se podijeliti na precitogenetičku i citogenetičku eru, granicu kojih čini polovica 20. stoljeća. Medicinski interes za sindrom Down u precitogenetičkoj je eri bio usmjeren na psihofizičke osobitosti bolesnika. Prvi nalazi datiraju iz 8.st., kad je u starom saksonskom grobu pronađena lubanja djeteta s anatomskim osobitostima sindroma Down (mikrokranija, brahicefalija, hipoplazija orbita, proširen sfenoidni kut) (3). Iako je francuski psihijatar Esquirol 1838. godine dao prvi cjeloviti opis fenotipa bolesnika (4), sindrom nosi ime engleskoga liječnika Johna Langdona Downa koji je 1866. godine u djelu *Observations on an Ethnic Classification of Idiots* uz detaljan opis svojih pacijenata naglasio različitost te djece od one s drugim oblicima mentalne retardacije (5). U Hrvatskoj je sindrom Down prvi put spomenuo pedijatar Ivan Kohler na 7. skupštini Zbora liječnika Hrvatske 30. rujna 1925. godine (3).

Sve do sredine 20. stoljeća mehanizam nastanka bolesti bio je nepoznat. Mogućnost da je uzrokovan kromosomskim abnormalnostima zamijetili su 1932. godine nizozemski oftalmolog Waardenburg i američki genetičar Davenport (4). Waardenburg je u svojoj praksi uočio tridesetak očnih anomalija koje su se učestalo pojavljivale u djece sa sindromom Down i zaključio da, zbog tolike različitosti i broja, one moraju biti posljedica viška ili manjka većeg dijela nasljedne mase, a ne jednog ili više gena. U to vrijeme smatralo se da genom čovjeka čini 48 kromosoma, što je dogma koju je 1922. godine postavio genetičar Theophilus Shickel Painter. Razvojem citogenetike, znanosti koja se bavi proučavanjem nasljedne tvari u stanicama, omogućena je izolacija i ispitivanje kromosoma. Kultivacijom stanica embrija švedski citogenetičari Joe Hin Tjio i Albert Levan utvrdili su da genom čovjeka čini 46 kromosoma. Smatralo se da i osobe sa sindromom Down imaju jednak broj (3).

Francuski pedijatar Jerome Lejeune ispitivao je kromosomski status devetero djece sa sindromom Down. U jezgrama stanica dobivenih punkcijom njihove koštane srži otkrio je višak najmanjeg ljudskog autosoma, kromosoma 21, te tako dokazao da osobe sa sindromom Down imaju 47 kromosoma. Tim otkrićem je 1958. godine, na vrhuncu razvoja citogenetike, riješena enigma etiopatogeneze sindroma Down (6).

1.2. Epidemiologija sindroma Down

Sindrom Down s različitom se učestalošću pojavljuje u populaciji, ovisno o dostupnosti metoda prenatalne dijagnostike i mogućnosti prekida trudnoće. Prema podacima prikupljenima iz 20 registara u 9 europskih i 5 izvaneuropskih zemalja, u razdoblju od 1993. do 2004. godine prevalencija djece rođene sa sindromom Down bila je gotovo nepromijenjena i iznosila je prosječno 8,3/10 000 živorođenih. U promatranome razdoblju uočen je porast broja majki starijih od 35 godina, s 10,8% 1993. na 18,8% 2004. godine. Do očekivanog porasta broja djece rođene sa sindromom Down nije došlo jer je, istodobno s porastom broja starijih majki, došlo i do porasta stope prekida trudnoće, s 4,8 na 9,9/10 000 poroda (7).

EUROCAT (engl. *European Surveillance of Congenital Anomalies*) podaci za razdoblje od 1990. do 2009. godine pokazuju da ukupna prevalencija sindroma Down iznosi 22/10 000 poroda. To uključuje mrtvorođenu djecu i prekid trudnoće zbog fetalne anomalije (engl. *Termination of pregnancy for fetal anomaly-TOPFA*). Prevalencija živorođenih iznosi 11,2/10 000 poroda. Zamijećen je porast ukupne prevalencije uz rastuću dob majki, no uz konstantnu prevalenciju živorođenih, što se povezuje s mogućnošću prenatalnog dijagnosticiranja i posljedičnog porasta broja prekinutih trudnoća (8).

EUROCAT statistike dostupne su i za Republiku Hrvatsku, ali Hrvatski registar kongenitalnih anomalija koji im osigurava podatke ograničen je na sjeverozapad, centralnu Hrvatsku i dio Primorja pa obuhvaća svega 20,8% poroda. U populaciji Republike Hrvatske prevalencija živorođenih sa sindromom Down u razdoblju od 2009. do 2012. godine bila je značajno niža od one procijenjene prema *EUROCAT* podacima i iznosila je 6,49/10 000 poroda (9).

Prema Izvješću o osobama s invaliditetom Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2017. godine, u Republici Hrvatskoj živi 1608 osoba sa sindromom Down. U Hrvatskom registru osoba s invaliditetom je 32 101 dijete do navršene 18. godine života. Kromosomopatije i prirođene anomalije su uzrok, ili komorbiditet koji pridonosi teškoćama u razvoju u 14,6% te djece, a kao najčešća kromosomopatija izdvaja se sindrom Down (10).

1.3. Genetika sindroma Down

1.3.1. Mehanizam nastanka trisomije

Sindrom Down nastaje zbog potpune trisomije kromosoma 21 u gotovo 95% slučajeva. Ostatak čine mozaični oblici, s jednom euploidnom i jednom trisomnom staničnom linijom, te strukturne abnormalnosti koje vode do parcijalne trisomije dijela 21. kromosoma (11).

U najčešćem obliku izostaje razdvajanje kromosoma tijekom mejoze čime umjesto normalne gamete s jednom kopijom kromosoma 21 nastaje gameta s dvije kopije (11). U normalnim uvjetima svaki roditelj djetetu daje polovicu nasljednog materijala. Sjedinjenjem dviju haploidnih gameta nastaje diploidna zigota (3). Postojanje prekobrojnog kromosoma u jednoj od gameta utječe na ravnotežu genoma i dovodi do razvoja organizma s aneuploidijom. Unatoč tome što do kromosomskog nerazdvajanja može doći u formiranju obiju gameta, ono se u dvije trećine slučajeva događa u prvoj mejotskoj diobi oocite u sazrijevanju (12). Paternalno podrijetlo trisomije uočeno je u manje od 10% svih sindroma Down (13) i, za razliku od nerazdvajanja u majke, ono se najčešće događa u drugoj mejotskoj diobi (14).

S obzirom na porast broja djece sa sindromom Down u majki starijih od 35 godina, dob majke smatra se glavnim rizičnim čimbenikom za nastanak ne samo sindroma Down, već i drugih aneuploidija (11). U normalnim uvjetima primordijalne oocite ženskog fetusa ulaze u prvu mejotsku diobu u razdoblju od 10. do 13. tjedna gestacije, kada se replicira DNA i dolazi do homologne rekombinacije kromosoma. Oocita se tada zaustavlja u diktiotenu profaze prve mejoze sve do ovulacije, koja može nastupiti u idućih 13 - 40 godina u jajniku odrasle žene. Stanični i molekularni mehanizmi koji povezuju dob majke i mejotsko nerazdvajanje nisu u potpunosti razjašnjeni premda postoji nekoliko hipoteza. Prema njima, greška nastaje još na početku prve mejoze u fetalnom jajniku majke djeteta sa sindromom Down, odnosno u dugom razdoblju diktiotena profaze prve mejoze gdje se oocita zaustavlja sve do ovulacije. Moguće je i da je riječ o kombinaciji nekoliko čimbenika od kojih svaki djeluje kao „udarac“ (engl. *hit*) u različitim fazama mejoze (15).

Druge su mogućnosti nastanaka sindroma Down znatno rjeđe od klasične, potpune trisomije. Mozaicizam za sindrom Down prvi je put opisan 1961. godine i definira se kao prisutnost dviju ili više različitih staničnih linija podrijetlom iz iste zigote. Svega 1,3 - 5% svih sindroma Down su mozaični oblici (16). Dva su pretpostavljena mehanizma: normalna zigota koja zbog rane mitotske greške dobiva frakciju stanica s trisomijom 21, te zigota s

trisomijom 21 čiji se dio stanica konvertira u normalni kariotip uslijed rane mitotske greške (17). U oba slučaja postoje dvije stanične linije, od kojih je jedna euploidna, odnosno sadrži normalnih 46 kromosoma, a druga ih ima 47 zbog viška materijala 21. kromosoma. Dokazano je da su ti oblici sindroma Down u dvije trećine slučajeva povezani sa starosti majke, a u nastanak preostale trećine uključeni su faktori koje je još potrebno istražiti (18). Kliničke manifestacije mozaicizma za sindrom Down pokazuju veliku varijabilnost, od fenotipa nalik potpunoj trisomiji do gotovo normalnog. Budući da su blaži oblici mozaicizma uglavnom suptilnijeg fenotipa moguće je da se stvaran broj bolesnika podcjenjuje jer ih se dio ne dijagnosticira (17).

Osim mozaicizma, mogući su uzrok sindroma Down i strukturni poremećaji koji zahvaćaju dugi krak 21. kromosoma (21q) i rezultiraju parcijalnom trisomijom njegova sadržaja. U većini slučajeva riječ je o Robertson translokaciji između kromosoma 21 i drugog akrocentričnog kromosoma, najčešće kromosoma 14. U ovakvim slučajevima postoji rizik ponavljanja bolesti u sljedećim trudnoćama jer je jedan od roditelja nositelj balansirane translokacije (19).

1.3.2. Ekspresija gena u sindromu Down

Hipotezom o neravnoteži količine gena koja sugerira da je ekspresija gena u sindromu Down 1,5 puta veća od one u euploidnim stanicama pokušala se objasniti klinička prezentacija bolesti (20), no pokusi na staničnim linijama fibroblasta i limfoblasta pokazali su da je jedna četvrtina prekobrojnih gena podjednako eksprimirana u osoba sa sindromom Down i zdravih ljudi (13).

Unatoč postojanju triju kopija kromosoma 21, svi bolesnici s potpunom trisomijom nemaju jednake manifestacije bolesti. Pretpostavljeni mehanizam za varijabilnost fenotipa osoba sa sindromom Down su epigenetske modifikacije nasljedne tvari (13, 21). Među najbolje proučenima je metilacija DNA (22). Dokazano je da epigenetski učinak dodatne kopije kromosoma 21 nije ograničen samo na gene koji se nalaze na njemu, već da ima utjecaj na čitav genom (23).

1.4. Prenatalna dijagnostika sindroma Down

Prenatalna dijagnostika sindroma Down uključuje neinvazivne metode probira, koje osiguravaju procjenu individualnog rizika za kromosomopatiju u fetusa, te invazivne metode kojima se postavlja definitivna dijagnoza na temelju nalaza fetalnog kariotipa.

Metode neinvazivne prenatalne dijagnostike su ultrazvučni pregled i biokemijski testovi iz majčina seruma, a posljednjih godina i neinvazivno prenatalno testiranje (engl. *Noninvasive Prenatal Testing-NIPT*), koje se bazira na određivanju slobodne cirkulirajuće fetalne DNA u majčinoj plazmi (24). Prema smjernicama Američkog udruženja opstetričara i ginekologa (engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists-ACOG*), probir na aneuploidije mora se ponuditi svim ženama prije 20. tjedna gestacije (25). Neinvazivni testovi probira koji se preporučuju za procjenu rizika u trudnica su dvostruki test, koji se provodi u prvom tromjesečju, te trostruki i četverostruki test u drugom tromjesečju (26).

Dvostruki test izvodi se u razdoblju od 10. do 14. tjedna gestacije. Obuhvaća analizu biokemijskih markera iz majčina seruma: plazmatskog proteina A udruženog s trudnoćom (PAPP-A) i beta podjedinice slobodnog humanog korionskog gonadotropina (fβhCG). Ako mu je pridruženo ultrazvučno mjerenje debljine nuhalnog nabora ili prosvjetljenja (NT) riječ je o kombiniranom testu. Nalazi indikativni za sindrom Down su snižen PAPP-A, a povišen fβhCG uz nuhalni nabor deblji od 2,5 mm (26). Osjetljivost kombiniranog testa procjenjuje se na 85%, uz 5% lažno pozitivnih rezultata (27). Uz naglašeni nuhalni nabor, abnormalni ultrazvučni nalazi prvog tromjesečja su i cistični higrom, odsutvstvo nosne kosti te abnormalni protok kroz ductus venosus (24), uočen u 64% fetusa sa sindromom Down. Protok je reverznog tipa i odnosi se na kraj dijastole kada krv umjesto iz placente u fetalno srce ide u obrnutom smjeru. Isti obrazac krvotoka pojavljuje se u svega 4% normalnih fetusa (28).

Probirni test drugog tromjesečja izvodi se od 14. do 21. gestacijskog tjedna. U trostruki test uključeno je mjerenje serumskog alfa-fetoproteina (AFP), humanog korionskog gonadotropina (hCG) i nekonjugiranog estriola (uE_3), a u četverostrukom testu analizira se i inhibin A. Za sindrom Down karakteristična je snižena razina alfa-fetoproteina i nekonjugiranog estriola, uz povišene vrijednosti humanog korionskog gonadotropina i inhibina A. Četverostrukim testom moguće je detektirati 75% sindroma Down u majki mlađih od 35 godina, a s porastom dobi osjetljivost raste na preko 80% (26). U drugom tromjesečju značajni su ultrazvučni nalazi abnormalnosti karakterističnih za aneuploidije poput srčanih

greški, duodenalne atrezije, brahicefalije, hiperehogenih crijeva, kratkog femura i pijelektazije (24).

Integrirani test koji kombinira markere iz prvog i drugog tromjesečja pokazuje stopu osjetljivosti od gotovo 95%, uz niži udio lažno pozitivnih rezultata od pojedinačnih testova probira (25, 29).

Otkriće da nakon 10. tjedna gestacije 3 - 13% slobodne majčine DNA čini slobodna cirkulirajuća fetalna DNA (engl. *cell-free fetal DNA*-*cffDNA*) otvorilo je vrata novim metodama neinvazivne prenatalne dijagnostike. Frakcija *cffDNA* u majčinoj plazmi ograničavajući je čimbenik za provođenje testa; nužno je da iznosi barem 4%. Ona se normalno povećava trajanjem gestacije. *NIPT* testovi poput Harmony i NIFTY mogu se provoditi od 9. tjedna gestacije do poroda (30). Osjetljivost za otkrivanje sindroma Down je 99%, sa stopom lažno pozitivnih nalaza manjom od 0,1% (31). Unatoč tome, zbog visoke se cijene ovi testovi ne koriste kao metoda probira u općoj populaciji (24). Rezultat testa koji sugerira visoki rizik aneuploidije mora se potvrditi invazivnim dijagnostičkim postupkom (32).

Osnovna vrijednost neinvazivnih metoda jest procjena individualnog rizika kod trudnica svih dobnih skupina. Konačna se dijagnoza postavlja tek kariotipizacijom kultiviranih fetalnih stanica dobivenih invazivnim metodama poput amniocenteze i biopsije korionskih resica. Invazivne su pretrage povezane s rizikom od spontanog pobačaja koji iznosi 0,3 - 1%, ovisno o primijenjenoj metodi (33).

1.5. Klinička prezentacija sindroma Down

1.5.1. Fenotipska obilježja

Zbog karakterističnih fenotipskih obilježja dijagnozu sindroma Down moguće je postaviti već u novorođenačkoj dobi, no nužna je citogenetička potvrda jer je klinička dijagnoza točna u svega 64% slučajeva (34, 35).

Jedna od najuočljivijih osobina po rođenju je generalizirana hipotonija. Djeca sa sindromom Down imaju glavu smanjena opsega (mikrocefalija), sa smanjenim anteroposteriornim i povećanim poprječnim promjerom (brahicefalija). Oči su im široko razmaknute, s epikantusom, kožnim naborom gornje vjeđe koji prekriva medijalni očni kut. Na šarenici su istaknute svijetle Brushfieldove pjege. Uške su malene i dismorfične, a iz usta protrudira uvećani jezik. Vrat je kratak, s pojačanim kožnim naborima.

Na dlanu je istaknuta poprječna brazda, a peti prst je kratak, s klinodaktilijom. Prvi i drugi nožni prst široko su razmaknuti (36).

1.5.2. Pridružene anomalije

Studije pokazuju da čak 64% djece sa sindromom Down ima barem jednu pridruženu anomaliju (37). Najčešće su srčane, koje čine 44 - 58%, ovisno o studiji. Zbog visoke incidencije ovih anomalija nužno je ranim ultrazvučnim pregledom postaviti dijagnozu. Operativno se liječenje izvodi u dobi od 2 do 4 mjeseca (36). Najčešće su anomalije atrioventrikularni septalni defekt (AVSD), koji čini 30% svih srčanih greški, te atrijski i ventrikularni septalni defekt, a nešto su rjeđi perzistentni ductus arteriosus, koarktacija aorte i tetralogija Fallot. Osim srčanih, često se javljaju i gastrointestinalne (6%), muskuloskeletalne (5%) i urogenitalne anomalije (4%). Među anomalijama koje zahvaćaju gastrointestinalni sustav najčešće su duodenalna atrezija (67%) i Hirschsprungova bolest (14%) (37). Dok se srčane greške češće javljaju u ženske, gastrointestinalne su češće u muške djece sa sindromom Down. Za izdvojiti je Hirschsprungova bolest koja je čak pet puta češća u muške djece (38). Sa sindromom Down udružene su i druge anomalije poput sindaktilije, polidaktilije, rascjepa usne i nepca, hipospadije i dijafragmalne hernije (37).

Hipoplazija srednjeg lica, odnosno abnormalnosti nazofarinksa, Eustachijeve cijevi i razvoja zubi su, uz hipotoniju i makroglosiju, odgovorni za kronične upale srednjeg uha i kroničnu rinoreju (36).

Većina djece sa sindromom Down pokazuje određeni stupanj intelektualnog oštećenja, koji varira od blagog (IQ 50 - 70) do teškog (IQ 20 - 35) (39). U 8% djece dijagnosticira se epilepsija, od čega se 40% prezentira kao infantilni spazmi (36).

1.5.3. Komorbiditeti u dječjoj i odrasloj dobi

U usporedbi sa zdravim vršnjacima, djeca sa sindromom Down češće obolijevaju od akutne mijeloične i limfoblastične leukemije, a smanjen titar limfocita B i T predisponira ih za razvoj infekcija. Najčešće je riječ o respiratornim infekcijama koje značajno pridonose ukupnom morbiditetu i mortalitetu (36). U 10 - 30% djece u dobi do 5 godina razvija se tranzitorni mijeloproliferativni poremećaj, koji obično spontano regredira unutar tri mjeseca, ali 10 - 30% djece kasnije razvija leukemiju (36, 40, 41).

Bolesti štitnjače, posebice konatalna, autoimunosna i subklinička hipotireoza, a nešto rjeđe i hipertireoza, češće se javljaju u djece i odraslih sa sindromom Down u odnosu na ostatak populacije. Subklinička hipotireoza, karakterizirana povišenom vrijednosti TSH uz normalan nalaz hormona štitnjače, javlja se u 25,3 - 60% djece, ovisno o studiji (42).

U djece starije od 5 godina sindrom Down identificiran je kao čimbenik rizika za razvoj celijakije još 70-ih godina prošlog stoljeća. Odgovornim se smatra proinflamatorni citokin interferon-alfa (IFN-α), koji potiče upalni odgovor u crijevima. Njegovi receptori kodirani su genima na 21. kromosomu. Otežavajući faktor za postavljanje dijagnoze je činjenica da se u jedne trećine djece bolest ne prezentira klasičnom kliničkom slikom (43).

Značajan je podatak da je prevalencija prekomjerne tjelesne težine i pretilosti u djece sa sindromom Down od 23 do 70% u različitim populacijama (44). Prema nekim teorijama debljina je posljedica izostanka odgovora na leptin, hormon koji luče adipociti te tako suprimiraju apetit i reguliraju tjelesnu težinu. Reducirani bazalni metabolizam bio je predmet istraživanja više studija, no s kontradiktornim rezultatima. Važno je uzeti u obzir utjecaj životnog stila, jer visoka učestalost debljine u djece sa sindromom Down može biti posljedica neodgovarajućih prehrambenih izbora i tjelesne neaktivnosti (45).

Hipotonija, pretilost i jedinstvena kraniofacijalna anatomija osoba sa sindromom Down faktori su koji ih predisponiraju za razvoj opstruktivne apneje u snu (46). Rast adenotonzilarnog tkiva u djetinjstvu pridonosi pogoršanju simptoma, koji uključuju hrkanje, periode prestanka disanja tijekom sna, neuobičajene položaje pri spavanju, nemir i dnevnu pospanost. Disfunkcionalno spavanje problem je tijekom čitavog života kod osoba sa sindromom Down, s različitim prezentacijama u ovisnosti o dobi (47). U zdrave djece i odraslih postoji povezanost vrijednosti indeksa tjelesne mase i razvoja opstruktivne apneje, no za djecu sa sindromom Down ta se povezanost još ne može sa sigurnošću utvrditi (46, 48).

Više od 70% odraslih osoba sa sindromom Down u dobi od 55 do 60 godina pokazuje znakove rane demencije s kliničkom prezentacijom nalik Alzheimerovoj bolesti (49). Postmortalno analizirani amiloidni plakovi u mozgu bolesnika pokazuju sličnu distribuciju, ali veću gustoću od onih u Alzheimerovoj bolesti (50).

1.6. Značajke rasta djece sa sindromom Down

1.6.1. Prenatalni rast

Već tijekom intrauterinog razdoblja fetusi sa sindromom Down pokazuju odstupanja u rastu vidljiva iz nalaza ultrazvučne biometrije. Najizraženija su u opsegu glave (engl. *head circumference-HC*), koji je manji od onog u zdravih fetusa tijekom čitavog trajanja gestacije, kao i duljina femura (engl. *femur length-FL*) i biparijetalni dijametar (engl. *biparietal diameter-BPD*). Opseg trbuha (engl. *abdominal circumference-AC*) od 29. je tjedna gestacije veći nego u zdravih fetusa. Fetalna masa procijenjena na temelju ovih parametara ne razlikuje se značajno od mase zdravih fetusa (51).

Djeca sa sindromom Down rađaju se uglavnom između 38. i 39. tjedna gestacije (52-54). Gestacijska dob značajan je prediktor njihova preživljenja (55), pa je važno naglasiti da se 15 – 21,1% novorođenčadi rađa prije termina (52, 54).

1.6.2. Antropometrijski parametri u novorođenačkoj dobi

Novorođenčad sa sindromom Down odstupa od zdrave novorođenčadi u vrijednosti porođajne duljine (engl. *birth length-BL*) i opsega glave (engl. *occipitofrontal circumference - OFC*), a u manjoj mjeri i porođajne mase (engl. *birth weight-BW*). Zaostajanje u vrijednosti opsega glave uočljivo je nakon 39. tjedna gestacije, a u porođajnoj duljini i masi nakon 40., odnosno 41. tjedna gestacije (52).

1.6.3. Postnatalni obrazac rasta

Krivulje duljine, odnosno visine i opsega glave pokazuju da zastoj u rastu djece sa sindromom Down nastupa u tri kritična razdoblja: tijekom trudnoće, u prve tri godine života i u pubertetu. Manja porođajna duljina posljedica je prenatalnog zastoja u rastu, na što se nadovezuje konstantna stopa zaostajanja za zdravim vršnjacima sve do 12. godine, kada se zastoj produbljuje (56). Za djecu od druge godine života do puberteta 50. centila visine odgovara 5. centili kod zdrave djece, a nakon tog razdoblja 95. centila odgovara 5. centili kod zdrave djece (57).

Iako su djeca sa sindromom Down manje porođajne mase od zdrave djece, u djetinjstvu i odrasloj dobi češće su prekomjerne tjelesne mase ili pretili. Autori iz Nizozemske utvrdili su da je u njihovoj populaciji 25,5% dječaka i 32% djevojčica sa sindromom Down prekomjerne tjelesne mase, a 4,2% dječaka i 5,1% djevojčica pretilo. Zamijećen je porast broja djece prekomjerne tjelesne mase u mlađim dobnim skupinama, osobito iza 4. godine, kada je više od 25% djece bilo prekomjerne tjelesne mase (45).

1.6.4. Pubertetski razvoj u sindromu Down

Pubertetski razvoj u sindromu Down obično se ne razlikuje od onog u zdrave djece (36). Prema Tüysüz i sur. konačna visina za oba spola niža je od one u zdravih vršnjaka zbog neadekvatne godišnje stope rasta, a u djevojčica i zbog ranijeg početka i kraćeg trajanja puberteta (58).

Premda su endokrinološki poremećaji karakteristični za sindrom Down dobro istraženi, malo se zna o gonadalnoj funkciji i spolnim hormonima. Kriptorhizam, najčešća anomalija urogenitalnog sustava u dječaka, javlja se u 14 - 27% muške djece sa sindromom Down (59, 60). Predstavlja faktor rizika za razvoj tumora germinativnih stanica i neplodnosti (61). Dječaci sa sindromom Down svih dobnih skupina imaju smanjen testikularni volumen. Njihove su razine testosterona niže, a FSH i LH više od onih u zdravih vršnjaka (59).

Fertilitet osoba sa sindromom Down smatra se smanjenim u odnosu na opću populaciju, što se prvenstveno odnosi na muške bolesnike. Unatoč tome, zabilježeni su slučajevi normalnih začeća kod obaju roditelja sa sindromom Down (36).

1.7. Procjena rasta i nutritivnog statusa

1.7.1. Prenatalna procjena fetalnog rasta

Ultrazvuk se u porodništvu koristi za analizu morfologije fetusa i placente, određivanje količine plodove vode i procjenu fetalnog rasta. Ultrazvučna biometrija pritom je nezamjenjiva metoda. Uporabom Hadlockove formule, koja uzima u obzir opseg glave (HC), opseg trbuha (AC) i duljinu femura (FL), procjenjuje se masa fetusa (62). Nalaz fetalnih mjera ispod 10. centile očekivanih vrijednosti za gestacijsku dob pobuđuje sumnju na suboptimalan rast. Rizik lošeg ishoda veći je u fetusa koji su prema svojim mjerama ispod 3.

centile, a ultrazvučno su vidljive abnormalnosti krvnih žila i placentalne morfologije ili smanjena količina plodove vode (oligohidramnion) (63).

1.7.2. Porođajna masa

O rastu novorođenčeta najčešće se zaključuje na temelju triju antropometrijskih parametara: porođajne mase, duljine i opsega glave. S obzirom na vrijednost porođajne mase u odnosu na očekivanu vrijednost za gestacijsku dob novorođenčad se klasificira kao:

- malena za gestacijsku dob (engl. *small for gestational age-SGA*), kada je masa ispod 10. centile očekivane vrijednosti za gestacijsku dob
- primjerena za gestacijsku dob (engl. *appropriate for gestational age-AGA*), za vrijednosti između 10. i 90. centile
- velika za gestacijsku dob (engl. *large for gestational age-LGA*), kada je masa iznad 90. centile očekivane vrijednosti za gestacijsku dob (64).

Normalna masa novorođenčeta rođenog u terminu iznosi 2500 - 4000 g. Novorođenčad koja teži manje od 2500 g smatra se malenom (65), a novorođenčad teža od 4000 g, a prema nekim studijama i 4500 g je velika, odnosno makrosomna. Novorođenčad porođajne mase manje od 2500 g dijeli se u tri skupine (66 - 68):

- niska porođajna masa: 1500 - 2499 g
- vrlo niska porođajna masa: 1000 - 1499 g
- osobito niska porođajna masa: 500 - 999 g.

Masa novorođenčeta ovisi o trajanju gestacije i intrauterinom rastu, na koji utječu fetalni i maternalni čimbenici. Važan je prediktor morbiditeta i mortaliteta novorođenčadi (69). Rizik od smrtnog ishoda dva je do četiri puta veći u novorođenčadi malene mase za gestacijsku dob u odnosu na nedonoščad i terminsku novorođenčad primjerene mase. Mortalitetu za dob malene novorođenčadi znatno pridonose komplikacije poput hipotermije, hipoglikemije, bronhopulmonalne displazije i plućne hipertenzije (62). Postnatalne komplikacije novorođenčadi velike za gestacijsku dob uključuju hipertermiju, tranzitornu tahipneju i hipoglikemiju, koja se javlja u 0,8% novorođenčadi teške 4000 - 4499 g te u 25% novorođenčadi teže od 5000 g (70, 71).

1.7.3. Intrauterini zastoj u rastu

Pojmovi malen za gestacijsku dob i intrauterini zastoj u rastu (engl. *intrauterine growth restriction-IUGR*) nisu sinonimi, premda se u literaturi često poistovjećuju. Intrauterini zastoj u rastu označava neostvarivanje biološki determiniranog potencijala rasta fetusa zbog prenatalnog patološkog procesa, pri čemu je njegova masa manja od očekivane za gestacijsku dob (72). Suprotno tome, fetus može biti konstitucijski, genetski uvjetovano malen za gestacijsku dob (*SGA*). *IUGR* bi trebalo uzeti u obzir kao diferencijalnu dijagnozu kada je fetus prema nalazima ultrazvučne biometrije ispod 10. centile očekivane vrijednosti. Važno je naglasiti da biometrijske metode imaju stopu pogreške od 10 do 15%, naglašeno osobito kod ekstremno niskih ili visokih vrijednosti (73).

Etiologija intrauterinog zastoja u rastu može se podijeliti na maternalnu, fetalnu i placentalnu, a svima je zajednička neodgovarajuća uteroplacentalna funkcija. S povećanom učestalošću javlja se u fetusa s kromosomskim abnormalnostima i izoliranim fetalnim malformacijama poput srčanih greški i gastroshize (72). Pri sumnji na *IUGR* nužan je ultrazvučni pregled posteljice i Doppler uterinih i umbilikalnih arterija zbog moguće uteroplacentalne insuficijencije. Detaljan pregled fetalne morfologije radi se s ciljem isključenja malformacija, a probir na infektivne bolesti zbog moguće infektivne etiologije. Najčešći su nalazi zdravi fetus malen za gestacijsku dob (30%), aneuploidija ili fetalna patologija (10%) i uteroplacentalna insuficijencija (60%) (73).

Značajan je podatak da je neonatalni mortalitet signifikantno veći u nedonoščadi i terminske djece s dijagnosticiranim intrauterinim zastojem u rastu (74). Intrauterini zastoj u rastu povezan je s većom stopom prijevremenih poroda i cijelim nizom komplikacija poput nekrotizirajućeg enterokolitisa, hipoksične ozljede mozga, retinopatije nedonoščadi i potrebe za mehaničkom ventilacijom (75).

1.7.3.1. Simetrični i asimetrični *IUGR*

Premda klasična perinatologija intrauterini zastoj u rastu dijeli na simetrični i asimetrični, postmortalne analize pokazuju da je čisti simetrični zastoj u rastu rijetka pojava. Genetski poremećaji i virusne infekcije njegovi su najčešće razmatrani uzroci. Smatra se da genetski poremećaji na rast utječu od samog početka gestacije, kada se stanice ubrzano dijele i nastaju fetalna tkiva i organi. Poremećaji u toj fazi smanjuju broj diobenih ciklusa i simetrično zahvaćaju sve fetalne strukture. U drugoj se polovini gestacije usporava rast i dolazi do

hipertrofije i maturacije nastalih tkiva i organa. Neodgovarajući intrauterini uvjeti u toj fazi, prije svega zbog uteroplacentalne insuficijencije, odgovorni su za asimetrični zastoj u rastu fetusa (75). Naime, zbog smanjene nutritivne potpore fetus dostupne izvore energije usmjerava prema hijerarhijski važnijim organima. Kao rezultat takve centralizacije krvotoka protok se povećava u mozgu i srcu, a smanjuje u bubrezima, jetri, probavnom sustavu i mišićima (82).

Većina pobačenih fetusa s intrauterinim zastojem u rastu pokazuje asimetričan obrazac, s očuvanim rastom mozga i smanjenim visceralnim organima. Ta se pojava u fetusa s genetskim abnormalnostima objašnjava poremećenim razvojem placente u sklopu osnovne bolesti (75).

1.7.3.2. Posljedice *IUGR*

Povezanost malene porođajne mase i kardiovaskularnih bolesti u odrasloj dobi opisao je još 1989. godine engleski liječnik David Barker, a niz studija na ljudima i životinjama potvrdio je njegove nalaze (77, 78). Većina rizičnim smatra intrauterini zastoj u rastu, a ne malenu porođajnu masu, premda je porođajna masa često smanjena kao posljedica intrauterinog zastoja u rastu. Risnes i sur. pokazali su da se za svaki dodatni kilogram porođajne mase kardiovaskularni mortalitet smanjuje za 12%. Potrebna je oprezna interpretacija ovih rezultata u slučaju velikih vrijednosti porođajne mase, koje nose rizik loših ishoda u odrasloj dobi: pretilosti, hipertenzije i šećerne bolesti (79).

Neodgovarajući intrauterini okoliš fetusa izaziva njegov adaptivni odgovor koji u kritičnoj fazi razvoja uzrokuje strukturne i funkcionalne promjene organa (80, 81). Takve adaptacije, čija jačina ovisi o trajanju i ozbiljnosti osnovnog poremećaja, kratkoročno koriste fetusu, a u odrasloj dobi pokazuju čitav niz posljedica (76), što je fenomen poznat kao fetalno programiranje (78). Intrauterini zastoj u rastu kompenzira se postnatalnim nadoknadnim rastom, najčešće tijekom prve dvije godine života. Reducirana stopa fetalnog rasta povezuje se s inzulinskom rezistencijom, pretilošću i kardiovaskularnim bolestima u odrasloj dobi, i to posebice u osoba koje su u djetinjstvu nadoknadnim rastom kompenzirale neodgovarajuće intrauterine uvjete (76).

1.7.4. Fetalna pothranjenost

Fetalna pothranjenost (engl. *fetal malnutrition-FM*) pojam je koji su definirali Scott i Usher 1966. godine, s ciljem opisivanja novorođenčadi s gubitkom potkožnog masnog tkiva i mišića, neovisno o njihovoj porođajnoj masi i gestacijskoj dobi. To je, dakle, klinička dijagnoza (82, 83). Iako pojmovi malen za gestacijsku dob (*SGA*) i fetalna pothranjenost (*FM*) nisu sinonimi, novorođenčad s porođajnom masom ispod 10. centile češće je pothranjena (84). Studije pokazuju da je 3,66% terminske novorođenčadi primjerene mase za dob pothranjeno, dok 65% malenih za gestacijsku dob ne pokazuje odstupanja uhranjenosti (83). Uz smanjenu porođajnu masu, pothranjena novorođenčad ima i manju porođajnu duljinu i opseg glave od normalno uhranjene novorođenčadi. Međutim, osjetljivost nijednog od ovih parametara nije dostatna za postavljanje dijagnoze *FM* (84, 85).

Kombinacijom mase za gestacijsku dob i *CANSCORE* (engl. *Clinical Assessment of Nutritional Status score*) detektira se veća stopa pothranjene novorođenčadi i smanjuje stopa lažno negativnih nalaza (86). *CANSCORE*, koji je opisao Metcoff 1994. godine, koristi devet lako dostupnih i detektabilnih znakova nutritivnog statusa za diferencijaciju dobro uhranjene od pothranjene novorođenčadi – kosa, obrazi, vrat i brada, leđa, ruke, noge, stražnjica, trbuh i prsni koš. Svakome od njih dodjeljuju se bodovi od 1 do 4, pri čemu 1 predstavlja tešku pothranjenost, a 4 normalnu uhranjenost. Maksimalan zbroj bodova je 36, a novorođenčad sa zbrojem manjim od 25 smatra se pothranjenom (84, 85, 87).

Prepoznavanje pothranjene novorođenčadi važno je zbog ozbiljnih i trajnih posljedica koje to stanje ostavlja, poput intelektualnih i neuroloških oštećenja koja se javljaju u čak 39% pothranjene novorođenčadi (88).

1.7.5. Antropometrijski indeksi proporcionalnosti

Antropometrijski indeksi proporcionalnosti su omjer mase i duljine (engl. *Weight /length ratio*), indeks tjelesne mase (ITM) i ponderalni indeks (engl. *Ponderal index-PI*) (89). Iako je masa za gestacijsku dob najčešće korišteni antropometrijski parametar u procjeni rasta novorođenčadi, indeksi proporcionalnosti njena su korisna dopuna jer uzimaju u obzir i promjene u duljini (90).

Američka pedijatrijska akademija (engl. *American Academy of Pediatrics*) preporučuje da se u djece mlađe od dvije godine koristi omjer mase i duljine. Za djecu nakon te dobi i odraslu populaciju prikladan je indeks tjelesne mase (91).

1.7.5.1. Omjer porođajne mase i duljine

Omjer porođajne mase u gramima i porođajne duljine u centimetrima u studiji Fok i sur. pokazuje korelaciju s debljinom subskapularnog kožnog nabora i nabora tricepsa. Autori smatraju da je debljina kožnih nabora dobar pokazatelj nutritivnog statusa novorođenčadi (92). Prema rezultatima drugih autora omjer porođajne mase i duljine, kao ni drugi antropometrijski indeksi, ne korelira s količinom masnog tkiva novorođenčadi (93).

1.7.5.2. Indeks tjelesne mase

Indeks tjelesne mase (ITM) definiran je kao masa u kilogramima podijeljena s kvadratom visine u metrima (kg/m^2). S obzirom na vrijednosti ITM djeca se klasificiraju kao:

- mršava kad je ITM ispod 15. centile
- normalne mase kad je ITM između 15. i 85. centile
- prekomjerne tjelesne mase kad je ITM između 85. i 95. centile
- pretila kad je ITM iznad 95. centile (91, 94).

Prema Holston i sur. ITM nije prikladan za uporabu u dječjoj populaciji jer ne razlikuje rast mišićne mase od rasta masnog tkiva i stoga ne korelira s ukupnom tjelesnom masti (95). Kao prikladne alternative predlažu direktne metode određivanja tjelesnog sastava. Uporabom direktnih metoda utvrđeno je da muška djeca sa sindromom Down imaju prosječno 22,5%, a ženska 30,5% tjelesne masti (96).

1.7.5.3. Ponderalni indeks

Ponderalni indeks opisao je 1921. godine švicarski liječnik Fritz Rohrer u djelu *Der Index der Körperfülle als Maß des Ernährungszustandes* (engl. *The index of corpulence as measure of nutritional state*) (97, 98). Predstavlja omjer mase u gramima i treće potencije duljine u centimetrima pomnožen sa sto i računa se kao:

$$PI = 100 \times \text{masa (g)} / \text{duljina}^3 \text{ (cm)} \text{ (64).}$$

S obzirom na vrijednost ponderalnog indeksa novorođenčad se klasificira na sljedeći način:

- kad je vrijednost ispod 10. centile novorođenčad je mršava
- kad je vrijednost između 10. i 90. centile novorođenčad je normalno uhranjena
- kad je vrijednost iznad 90. centile novorođenčad je pretila (94).

U literaturi se 2,2 – 3,0 g/cm³ definira kao raspon normalnih vrijednosti ponderalnog indeksa (88). Vrijednost ponderalnog indeksa povećava se tijekom trajanja gestacije i doseže maksimum između 40. i 41. tjedna (99).

Ponderalni indeks koristi se za diferencijaciju novorođenčadi sa simetričnim od one s asimetričnim zastojem u rastu. Novorođenčad sa simetričnim i asimetričnim zastojem u rastu važno je diferencirati zbog različitog neonatalnog morbiditeta i različitih dugoročnih ishoda. Vrijednost ponderalnog indeksa u asimetričnom je zastoju snižena kao posljedica većeg smanjenja mase u odnosu na duljinu. Ako patološki proces potraje, reducira se i rast u duljinu pa ponderalni indeks poprima normalne vrijednosti. Za diferencijaciju tipova intrauterinog zastoja u rastu važno je utvrditi etiologiju, ali i trajanje osnovnog poremećaja (65).

Soundarya i sur. koriste vrijednost ponderalnog indeksa manju od 2,2 g/cm³ kao kriterij za dijagnozu fetalne pothranjenosti. Uporabom ponderalnog indeksa o fetalnoj se pothranjenosti zaključuje neizravno, na osnovi prisutnog asimetričnog zastoja u rastu. Smatra se da kratkoročna pothranjenost uzrokuje veću redukciju mase u odnosu na duljinu fetusa, ali u slučaju kroničnog patološkog procesa zahvaćene su obje mjere pa je ponderalni indeks nepromijenjen. Ponderalni indeks u usporedbi s *CANSCORE* ima manju osjetljivost u detekciji fetalne pothranjenosti (88).

Izolirane malformacije i kromosomske abnormalnosti ometaju normalan rast fetusa i često su praćene intrauterinim zastojem u rastu. Izolirane malformacije za koje je potvrđena takva povezanost su kongenitalne srčane greške, malformacije urogenitalnog trakta (posebice hipospadija), te anomalije respiratornog i gastrointestinalnog sustava. Trisomije autosoma (sindrom Down, Edwards i Patau), nebalansirane translokacije, delecije i poremećaji pojedinačnih gena u literaturi se povezuju s većom učestalošću intrauterinog zastoja u rastu (64, 75, 100).

Ponderalni indeks kao marker asimetričnosti koristan je u identifikaciji novorođenčadi s povećanim rizikom za razvoj intrauterinog zastoja u rastu. Naime, usporedbom novorođenčadi primjerene mase za gestacijsku dob s onom simetrično ili asimetrično zaostalog rasta utvrđeno je da je učestalost malformacija i kromosomskih abnormalnosti veća u novorođenčadi s asimetričnim zastojem u rastu (101).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj je ovog istraživanja odrediti vrijednosti porođajne mase i duljine novorođenčadi s dijagnozom sindroma Down rođene u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split u razdoblju od 1990. do 2015. godine, usporediti ih s normama za zdravu djecu i djecu sa sindromom Down, na temelju navedenih parametara odrediti vrijednosti ponderalnog indeksa te usporediti rezultate s ostalim relevantnim studijama.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na uzorku novorođenčadi s potvrđenom dijagnozom sindroma Down, rođene u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split u razdoblju od 1990. do 2015. godine.

3.2. Mjesto istraživanja

Istraživanje je provedeno u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Split.

3.3. Organizacija istraživanja

Retrospektivno presječno istraživanje. Prema ustroju istraživanje je kvantitativno, s obzirom na izostanak intervencije opažajno, a prema obradi podataka opisno.

3.4. Opis istraživanja

Retrospektivnom analizom rađaonskog protokola prikupljeni su podaci za istraživanje, koje obuhvaća 141 novorođenče s dijagnozom sindroma Down rođeno u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split. U ispitivanom su uzorku 74 (52,5%) dječaka i 67 (47,5%) djevojčica. Kod 141 ispitivanog novorođenčeta zbog kliničke je sumnje obavljeno genetičko testiranje i potvrđena dijagnoza sindroma Down.

Analizirani su sljedeći parametri:

- ✓ spol
- ✓ gestacijska dob (GD)
- ✓ porođajna masa (u gramima; u centilnim vrijednostima za GD i spol za zdravu djecu i djecu sa sindromom Down)
- ✓ porođajna duljina (u centimetrima; u centilnim vrijednostima za GD i spol za zdravu djecu i djecu sa sindromom Down)

- ponderalni indeks (PI) (vrijednost; centilna vrijednost za GD)

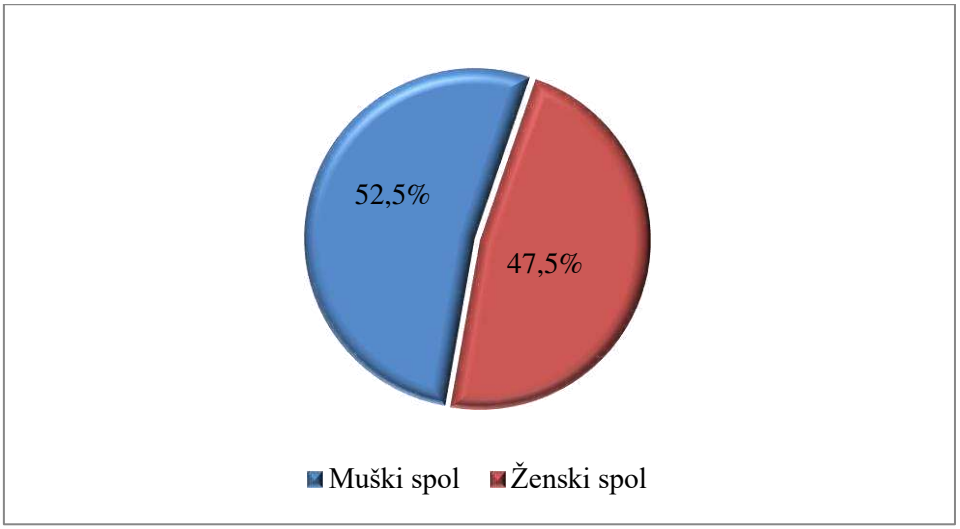
Podaci korišteni u ovom radu dio su podataka prikupljenih u svrhu izrade doktorske disertacije dr. Asja Rota Čeprnja pod naslovom „Relativni rizik prisutnih ranih znakova zastoja rasta (SGA, PT/PD i IC), velikih srčanih grešaka i hipotireoze na kasnije motoričko zaostajanje djece s Down sindromom (DS).“

3.5. Statistička obrada podataka

Prikupljeni podaci uneseni su u programske pakete Microsoft Office za obradu teksta te Microsoft Excel za izradu tabličnih prikaza. Za statističku analizu korišten je računalni program SPSS Statistics 19.0 (IBM Corp, Armonk, NY). Kvantitativni su podaci opisani medijanom i rasponom, a kategorijske varijable apsolutnim brojevima i postotcima. U obradi podataka korišteni su podaci svojstveni deskriptivnoj statistici. Za utvrđivanje razlike u mjernim svojstvima među ispitanicima korištena je analiza varijance (engl. *Analysis of variance-ANOVA*). Odabrana širina intervala pouzdanosti rezultata iznosi 0,95-0,99, uz vjerojatnost pogreške $p<0,05$.

4. REZULTATI

U izabranom studijskom periodu (1990. - 2015. godina) istraživanje je obuhvatilo 141 novorođenče rođeno u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split. Među ispitanicima 74 (52,5%) su dječaka i 67 (47,5%) djevojčica (Slika 1.).



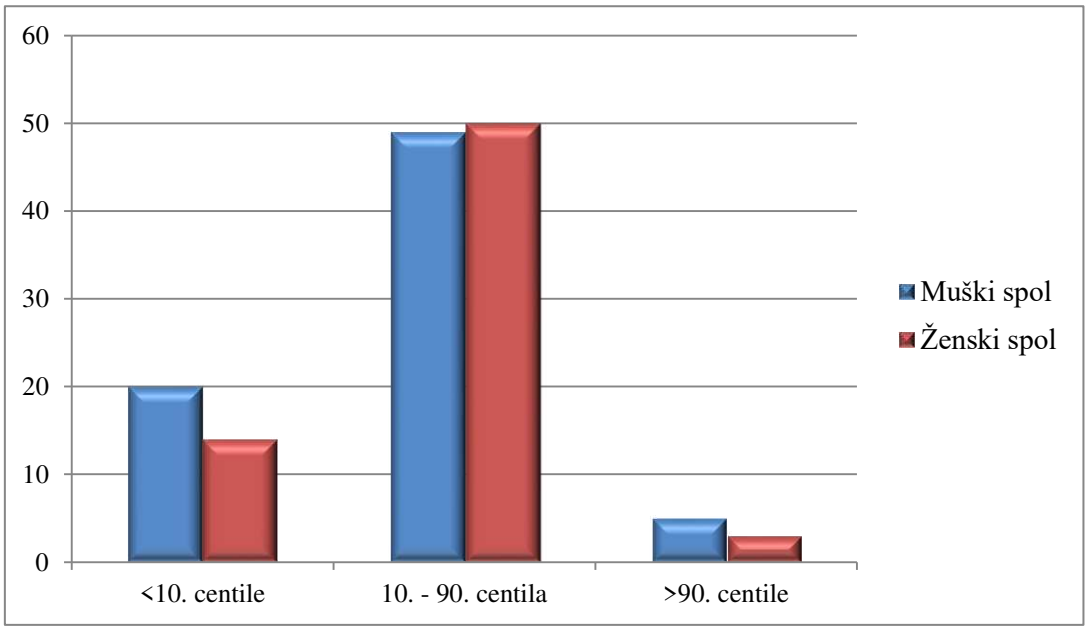
Slika 1. *Raspodjela ispitanika prema spolu (n=141)*

Podatak o porođajnoj masi u gramima i porođajnoj duljini u centimetrima prikupljen je za sve ispitanike. Vrijednosti su uspoređene s normama za zdravu djecu i normama za sindrom Down te kategorizirane prema odgovarajućim centilnim vrijednostima.

Usporedbom vrijednosti izmjerenih kod ispitanika s normama za zdravu djecu i djecu sa sindromom Down novorođenčad je podijeljena u sljedeće skupine:

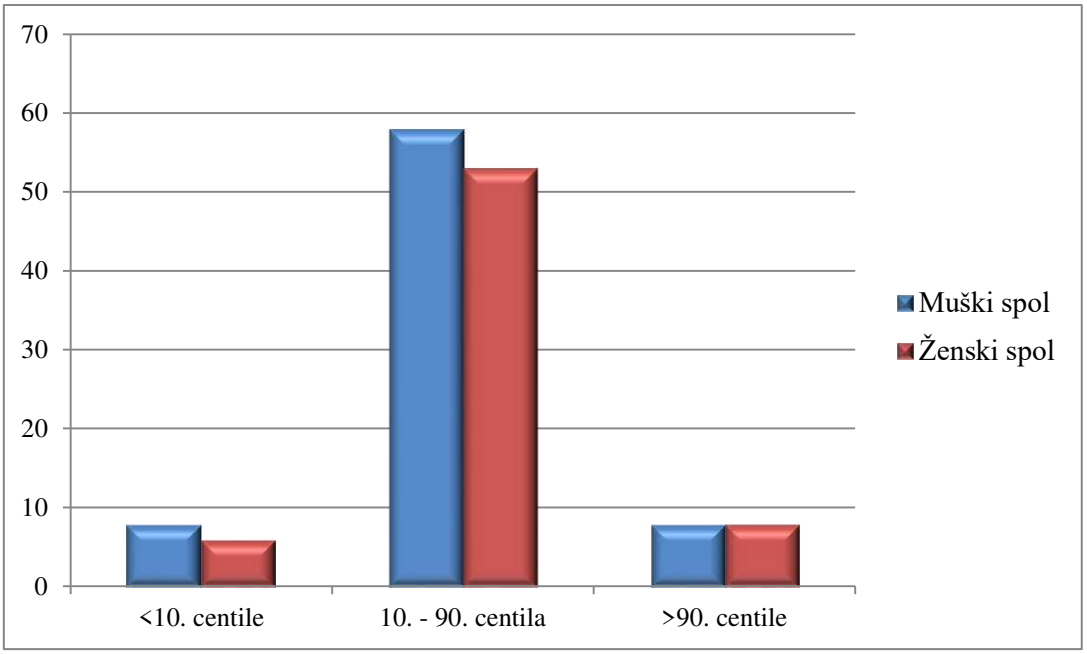
- ✓ vrijednosti ispod 10. centile: maleni za gestacijsku dob (engl. *small for gestational age-SGA*)
- ✓ vrijednosti između 10. i 90. centile: primjereni za gestacijsku dob (engl. *appropriate for gestational age-AGA*)
- ✓ vrijednosti iznad 90. centile: veliki za gestacijsku dob (engl. *large for gestational age-LGA*).

Usporedbom vrijednosti porođajne mase s normama za zdravu djecu, 49 (66,2%) dječaka i 50 (74,6%) djevojčica kategorizirano je u skupinu primjerene mase za gestacijsku dob, 20 (27,0%) dječaka i 14 (20,9%) djevojčica maleno je za gestacijsku dob, a 5 (6,8%) dječaka i 3 (4,5%) djevojčice su, s obzirom na vrijednost porođajne mase iznad 90. centile, veliki za gestacijsku dob (Slika 2.).



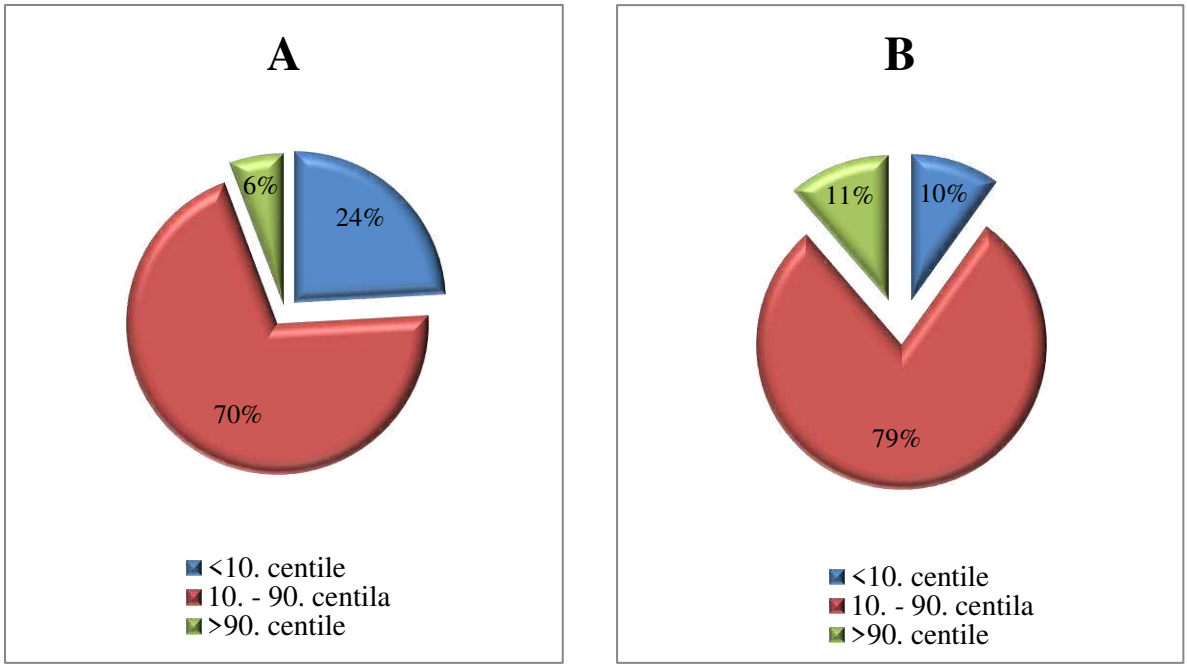
Slika 2. *Kategorizacija porođajne mase ispitanika po spolu prema normama za zdravu djecu*

Kada je porođajna masa ispitanika kategorizirana prema normama za sindrom Down, 8 (10,8%) dječaka i 6 (9,0%) djevojčica bilo je maleno za gestacijsku dob, a 8 (10,8%) dječaka i 8 (11,9%) djevojčica veliko za gestacijsku dob. Većina ispitanika, ukupno 58 (78,4%) dječaka i 53 (79,1%) djevojčice, primjene je mase za gestacijsku dob (Slika 3.).



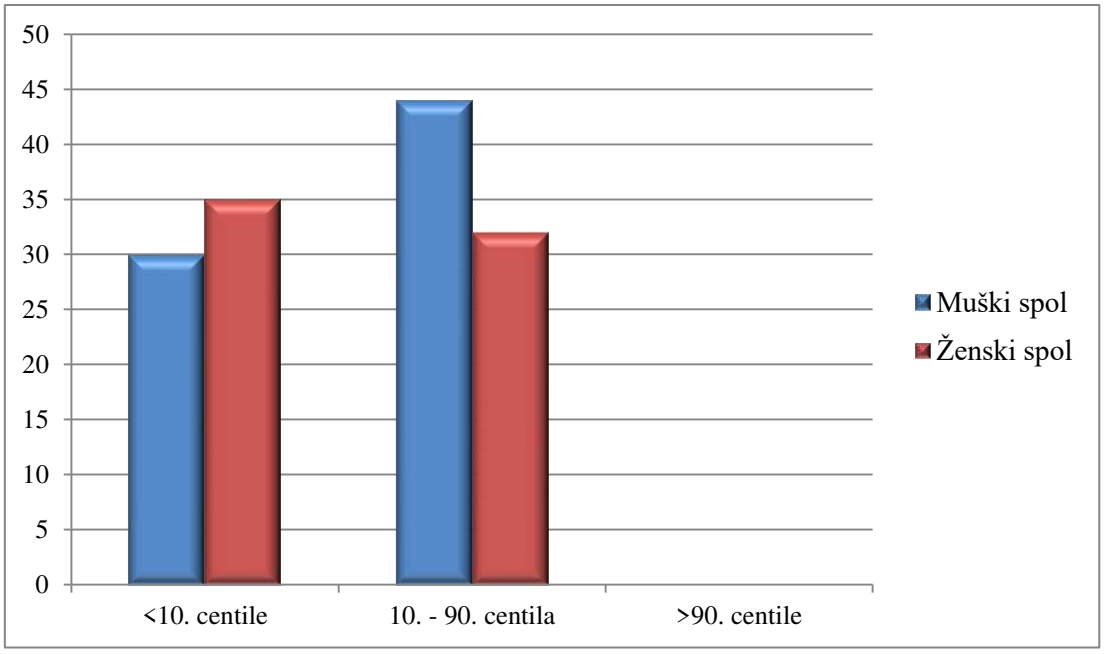
Slika 3. *Kategorizacija porođajne mase ispitanika po spolu prema normama za djecu sa sindromom Down*

Slika 4. prikazuje razlike u kategorizaciji ispitanika prema porođajnoj masi, ovisne o primijenjenoj normi. Ukupno 34 (24,1%) novorođenčeta malena su gestacijsku dob, 99 (70,2%) je primjerene mase, a 8 (5,7%) je veliko za gestacijsku dob kada se vrijednosti njihove porođajne mase kategoriziraju prema normama za zdravu djecu. Ukupno 14 (9,9%) ispitanika ima malenu, 111 (78,7%) primjerenu, a 16 (11,3%) veliku porođajnu masu za dob kada se vrijednosti kategoriziraju prema normama specifičnima za sindrom Down.



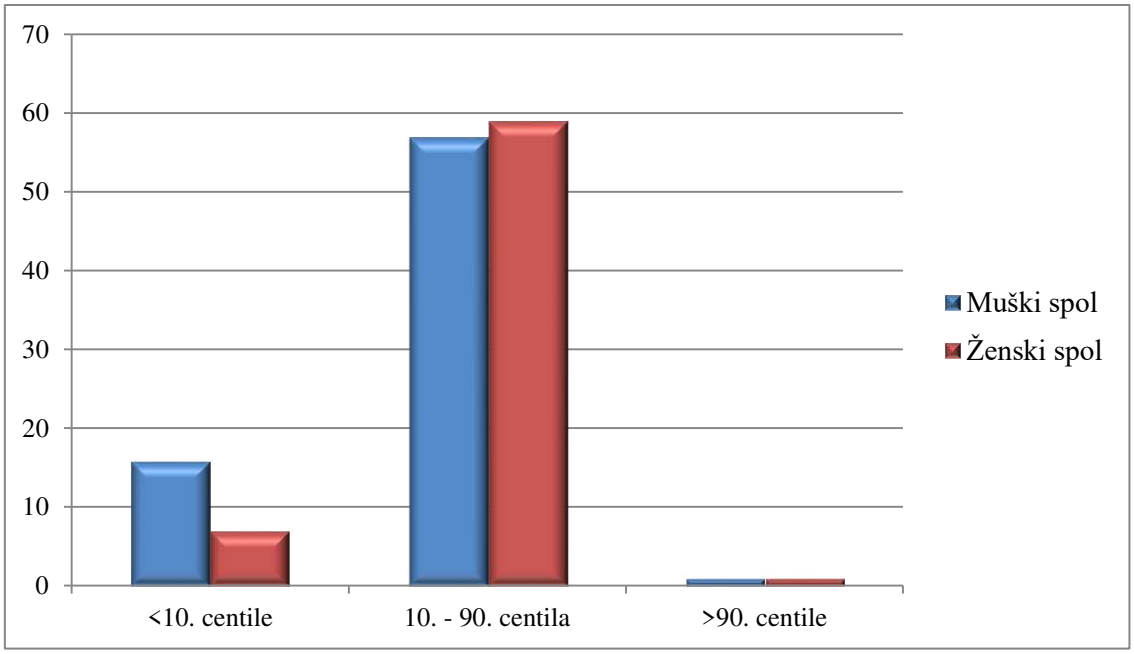
Slika 4. *Kategorizacija porođajne mase sve novorođenčadi (n=141) prema (A) normama za zdravu djecu i (B) normama za sindrom Down*

Porođajna duljina ispitanika uspoređena je s normama za zdravu djecu. Ukupno 44 (59,5%) dječaka i 32 (47,8%) djevojčice primjerene su duljine za dob, a 30 (40,5%) dječaka i 35 (52,2%) djevojčica manje je duljine od očekivane za dob. U ispitivanome uzorku nije bilo novorođenčadi porođajne duljine iznad 90. centile (Slika 5.).



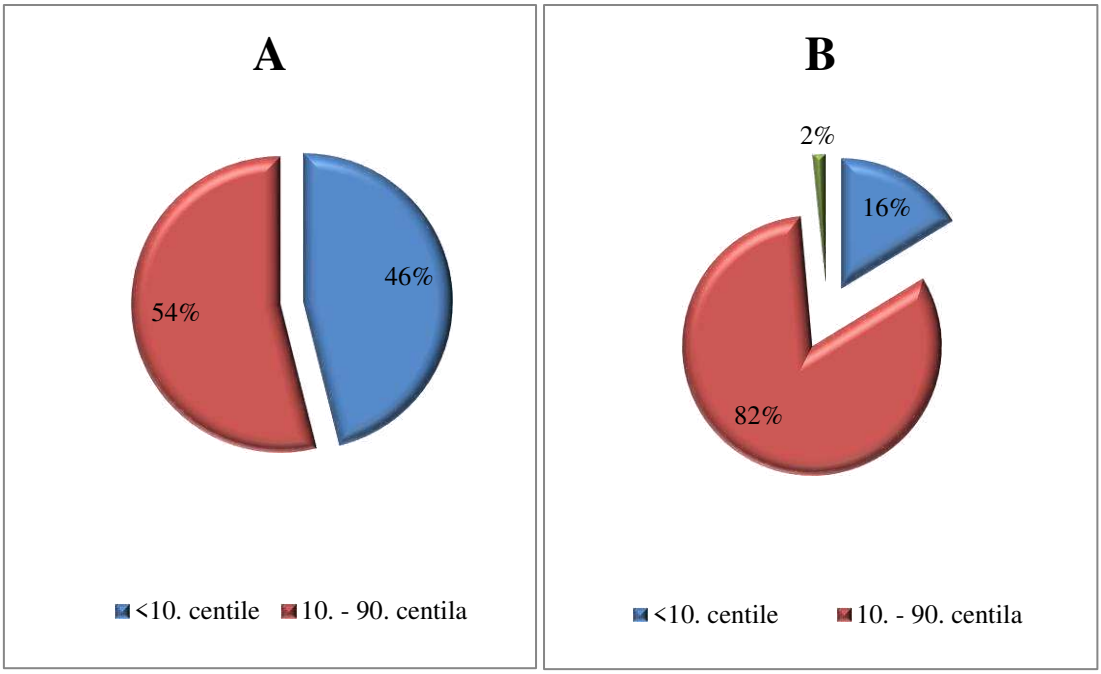
Slika 5. *Kategorizacija porođajne duljine ispitanika po spolu prema normama za zdravu djecu*

Kada se vrijednosti porođajne duljine usporede s normama za sindrom Down, 16 (21,6%) dječaka i 7 (10,4%) djevojčica manje je duljine od očekivane za dob, 57 (77,0%) dječaka i 59 (88,1%) djevojčica je primjerene duljine, a 1 (1,4%) dječak i 1 (1,5%) djevojčica imaju porođajnu duljinu iznad 90. centile, odnosno veću od očekivane za dob (Slika 6.)



Slika 6. *Kategorizacija porođajne duljine ispitanika po spolu prema normama za djecu sa sindromom Down*

Ukupno 65 (46,1%) ispitanika manje je duljine od očekivane za dob, a 76 (53,9%) je unutar očekivanog raspona kada se vrijednosti kategoriziraju prema normama za zdravu djecu. U uzorku nema novorođenčadi veće duljine od očekivane za dob. Ukupno 23 (16,3%) novorođenčeta manje su porođajne duljine od očekivane za dob, 116 (82,3%) je unutar očekivanog raspona, a 2 (1,4%) novorođenčeta dulja su od očekivane vrijednosti za dob kada se porođajna duljina kategorizira prema normama za sindrom Down (Slika 7.).

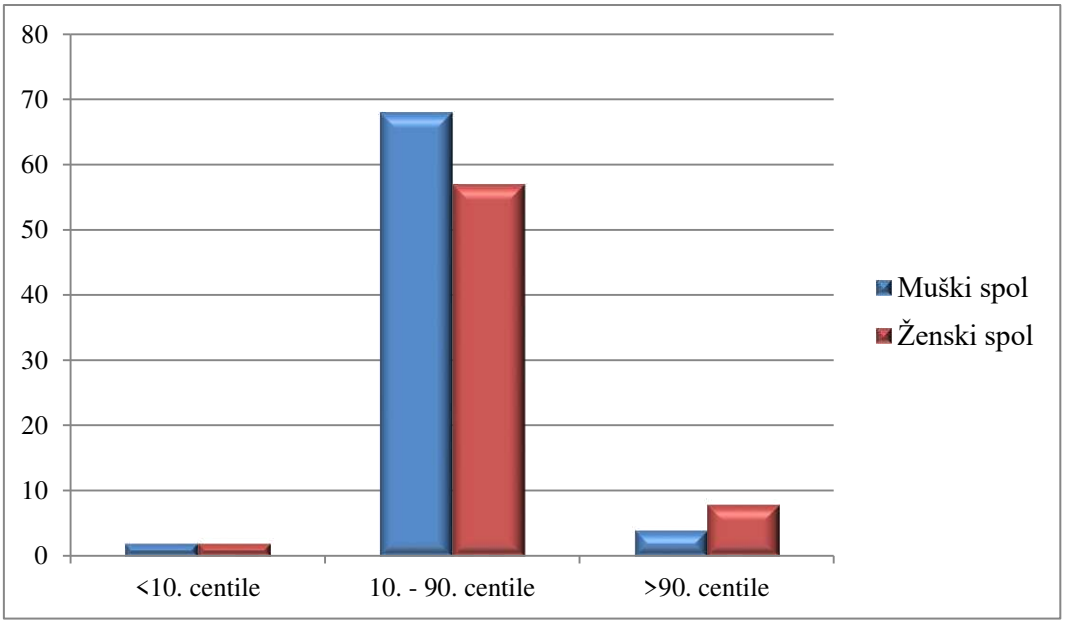


Slika 7. *Kategorizacija porođajne duljine sve novorođenčadi (n=141) prema (A) normama za zdravu djecu i (B) normama za sindrom Down*

Iz podataka o porođajnoj masi i duljini izračunata je vrijednost ponderalnog indeksa ispitivane novorođenčadi i kategorizirana prema odgovarajućim centilnim vrijednostima za gestacijsku dob. S obzirom na vrijednosti ponderalnog indeksa novorođenčad je kategorizirana u sljedeće skupine:

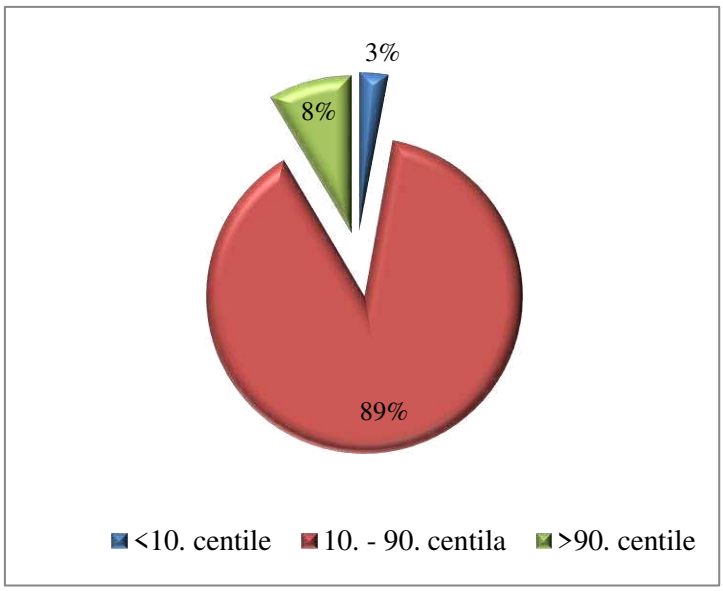
- ✓ vrijednosti ispod 10. centile: mršava novorođenčad
- ✓ vrijednosti između 10. i 90. centile: normalno uhranjena novorođenčad
- ✓ vrijednosti iznad 90. centile: pretila novorođenčad.

U ispitivanoj populaciji 2 (2,7%) dječaka i 2 (3,0%) djevojčice imaju ponderalni indeks ispod 10. centile, 68 (91,9%) dječaka i 57 (85,1%) djevojčica ima ponderalni indeks između 10. i 90. centile, a 4 (5,4%) dječaka i 8 (11,9%) djevojčica ima ponderalni indeks iznad 90. centile, odnosno vrijednost veću od očekivane za dob (Slika 8.).



Slika 8. *Kategorizacija ponderalnog indeksa ispitanika po spolu prema normama za gestacijsku dob*

Slika 9. prikazuje kategorizaciju ponderalnog indeksa sve novorođenčadi: 4 (2,8%) novorođenčeta imaju ponderalni indeks ispod 10. centile očekivane vrijednosti, 125 (88,7%) ima vrijednosti u rasponu od 10. do 90. centile, a 12 (8,5%) vrijednosti iznad 90. centile.



Slika 9. *Kategorizacija ponderalnog indeksa sve novorođenčadi prema normama za gestacijsku dob (n=141)*

Tablica 1. prikazuje medijan i interkvartilni raspon vrijednosti porođajne mase, duljine i ponderalnog indeksa ispitivane novorođenčadi. Klasificirani su kao maleni, primjereni ili veliki za gestacijsku dob prema vrijednosti porođajne mase u odnosu na norme za zdravu djecu.

Među navedenim skupinama postoji statistički značajna razlika u vrijednosti porođajne mase. Novorođenčad čija je masa primjerena dobi je 625 grama teža od malenih za gestacijsku dob, a novorođenčad klasificirana kao velika za gestacijsku dob je 675 grama teža od novorođenčadi primjerene mase. Novorođenčad s najvećim i najmanjim vrijednostima porođajne mase razlikuje se za 1300 grama ($p<0,001$).

Porođajna duljina razlikuje se za 2 cm među različitim skupinama prema porođajnoj masi: duljina novorođenčadi velike za gestacijsku dob 4 cm je veća od duljine malenih za gestacijsku dob ($p<0,001$).

Na temelju vrijednosti porođajne mase i duljine izračunat je ponderalni indeks, medijana 2,5 g/cm³ (raspon 2,4 – 2,6) za skupinu malenih, 2,7 g/cm³ (raspon 2,6 – 2,8) u primjerenih i 3,0 g/cm³ (raspon 2,8 – 3,2) u novorođenčadi koja je velika za gestacijsku dob. Vrijednost ponderalnog indeksa također se statistički značajno ($p<0,001$) razlikuje među skupinama novorođenčadi.

Tablica 1. Porođajna masa, duljina i ponderalni indeks novorođenčadi kategorizirane u skupine po porođajnoj masi prema normama za zdravu djecu

Kategorizacija porođajne mase prema normama za zdravu djecu	***SGA*** (n=34)	***AGA*** (n=99)	***LGA*** (n=8)	**P***
Porođajna masa (g)	2475,0 (2233,0 – 2658,7)	3100,0 (2900,0 – 3200,0)	3775,0 (2900,0 – 4269,5)	**<0,001**
Porođajna duljina (cm)	46,0 (44,8 – 47,0)	48,0 (48,0 – 49,0)	50,0 (45,0 – 52,2)	**<0,001**
Vrijednost PI (g/cm³)	2,5 (2,4 – 2,6)	2,7 (2,6 – 2,8)	3,0 (2,8 – 3,2)	**<0,001**

SGA: malen za gestacijsku dob; AGA: primjeren za gestacijsku dob; LGA: velik za gestacijsku dob. Podaci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon. **analiza varijance.*

U Tablici 2. prikazan je medijan i interkvartilni raspon vrijednosti porođajne mase, duljine i ponderalnog indeksa ispitivane novorođenčadi, koja je kategorizirana u skupine prema vrijednosti porođajne mase u odnosu na norme za sindrom Down.

Novorođenčad primjerene mase za gestacijsku dob 850 je grama teža od malenih za gestacijsku dob, a novorođenčad iz skupine velikih za gestacijsku dob je 675 grama teža od novorođenčadi primjerene mase. Između velikih i malenih za gestacijsku dob razlika iznosi 1525 g. Razlika u porođajnoj masi svih skupina statistički je značajna ($p<0,001$).

Najveća razlika u porođajnoj duljini je između novorođenčadi s vrijednostima unutar očekivanog raspona i malenih za dob; iznosi 4 cm, uz razinu statističke značajnosti $p<0,001$.

Ponderalni indeks izračunat na temelju porođajne mase i duljine statistički se značajno razlikuje među skupinama novorođenčadi ($p<0,001$). Vrijednosti su najniže u skupini malenih: 2,4 g/cm³ (raspon 2,2 – 2,5.), a najveće u velikih za gestacijsku dob: 3,0 g/cm³ (raspon 2,7 – 3,2).

Tablica 2. Porođajna masa, duljina i ponderalni indeks novorođenčadi kategorizirane u skupine po porođajnoj masi prema normama za djecu sa sindromom Down

Kategorizacija porođajne mase prema normama za djecu sa SD	***SGA*** (n=14)	***AGA*** (n=111)	***LGA*** (n=16)	**P***
Porođajna masa (g)	2050,0 (1718,2 – 2410,4)	2900,0 (2850,0 – 3050,0)	3575 (3123,0 – 3936,2)	**<0,001**
Porođajna duljina (cm)	44,0 (40,7 – 46,0)	48,0 (47,0 – 49,0)	49,0 (48,0 – 52,2)	**<0,001**
Vrijednost PI (g/cm³)	2,4 (2,2 – 2,5)	2,7 (2,6 – 2,7)	3,0 (2,7 – 3,2)	**<0,001**

SGA: malen za gestacijsku dob; AGA: primjeren za gestacijsku dob; LGA: velik za gestacijsku dob; SD:sindrom Down. Podaci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon. **analiza varijance.*

5. RASPRAVA

U našem istraživanju, provedenom na uzorku od 141 novorođenčeta sa sindromom Down, utvrđeno je da se kategorizacija antropometrijskih parametara novorođenčadi znatno razlikuje ovisno o tome primjenjuju li se norme za zdravu djecu ili norme specifične za sindrom Down. Kategorizacijom vrijednosti porođajne mase i duljine prema normama za sindrom Down smanjuje se udio malene (*SGA*), a povećava udio primjerene (*AGA*) i za dob velike (*LGA*) novorođenčadi u odnosu na kategorizaciju prema normama za zdravu djecu (Slika 4., Slika 7.). Malena, za dob primjerena i velika novorođenčad statistički se značajno razlikuje s obzirom na vrijednosti porođajne mase, duljine i ponderalnog indeksa (Tablica 1., Tablica 2.). S obzirom na navedene razlike u kategorizaciji, nameće se potreba za standardizacijom vrijednosti porođajne mase, duljine i ponderalnog indeksa novorođenčadi sa sindromom Down, te primjena za sindrom specifičnih normi u kliničkoj praksi.

Često korišten standard u pedijatriji su centilne krivulje rasta, koje ilustriraju distribuciju vrijednosti antropometrijskih parametara u dječjoj populaciji, a kao granice normale definiraju 3. i 97., odnosno 5. i 95. centilu. Usporedbom vrijednosti izmjerene kod novorođenčeta s očekivanim vrijednostima omogućuje se učinkovito praćenje rasta (52) te ispravna klasifikacija u skupinu malenih, primjerenih ili velikih za gestacijsku dob i spol (54). Budući da je sindrom Down udružen s nizom komorbiditeta koji nerijetko interferiraju s rastom, centilne krivulje omogućuju i praćenje odstupanja te procjenu učinaka primijenjene terapije (52, 54).

U našem istraživanju uspoređene su vrijednosti porođajne mase i duljine novorođenčadi s normama za zdravu djecu i djecu sa sindromom Down (Slika 2. - Slika 7.).

Kategorizacijom vrijednosti porođajne mase prema normama za zdravu djecu 34 (24,1%) novorođenčeta bila su malena za gestacijsku dob (*SGA*), 99 (70,2%) je bilo primjerene mase (*AGA*), a 8 (5,7%) je bilo veliko za gestacijsku dob (*LGA*). Kada su se vrijednosti usporedile s normama specifičnima za sindrom Down, 14 (9,9%) novorođenčadi bilo je malene, 111 (78,7%) primjerene, a 16 (11,3%) velike porođajne mase. Vidljivo je da je korištenjem normi za zdravu djecu 20 ispitanika pogrešno kategorizirano u skupinu malenih za dob, a propuštena je identifikacija 8 novorođenčadi velike mase za dob. Kod oba spola primijećeno je smanjenje broja malene, a povećanje broja za dob primjerene i velike novorođenčadi kada su se vrijednosti interpretirale u skladu s normama za sindrom Down.

Malena porođajna masa za dob (*SGA*) može biti normalna varijanta ukoliko je primjerena duljini novorođenčeta, ali i znak simetričnog intrauterinog zastoja u rastu, uz

druge patološke nalaze fetusa i placente. U oba slučaja vrijednost je ponderalnog indeksa unutar normalnog raspona (10. – 90. centila). Malena porođajna masa koja nije u skladu s vrijednosti porođajne duljine sugerira asimetrični zastoj u rastu. Vrijednost ponderalnog indeksa u tom je slučaju ispod 10. centile. Ponderalni indeks može, dakle, razlikovati asimetrični zastoj u rastu od simetrično zaostale i konstitucijski malene novorođenčadi, koju je detaljnom dijagnostičkom obradom potrebno diferencirati.

Jednako tako, izolirani nalaz velike mase za dob (*LGA*) ne znači nužno da je novorođenče asimetrično. Velika porođajna masa primjerena porođajnoj duljini karakteristika je konstitucijski velike novorođenčadi. Njihov je ponderalni indeks unutar normalnog raspona vrijednosti. Asimetrično velika novorođenčad, s druge strane, ima porođajnu masu veliku za svoju dob, ali i duljinu. Vrijednost ponderalnog indeksa tada je iznad 90. centile (71).

Ispravna kategorizacija novorođenčadi prema porođajnoj masi važna je zbog signifikantno većeg mortaliteta novorođenčadi malene porođajne mase. Hoffmann i sur. pokazali su da je rizik od smrtnog ishoda novorođenčeta sa sindromom Down čak 2,47 puta veći kada je njegova porođajna masa manja od 1500 g, te 2,5 puta veći od rizika zdrave novorođenčadi jednake porođajne mase (54, 102).

Uz porođajnu masu, u našem istraživanju promatrana je i vrijednost porođajne duljine (Slika 5. – Slika 7.). Kada su norme za zdravu djecu korištene kao standard, 65 (46,1%) ispitanika bilo je malene, a 76 (53,9%) primjerene duljine za dob. Nijedno novorođenče nije imalo duljinu veću od očekivane za dob. Usporedbom vrijednosti s normama za sindrom Down, većina je ispitanika, ukupno 116 (82,3%), bila primjerene duljine za dob, 23 (16,3%) novorođenčeta bila su manje, a 2 (1,4%) veće duljine od očekivane za dob. Kao i u primjeru porođajne mase, kategorizacija novorođenčadi znatno se razlikuje ovisno o primijenjenoj normi. Korištenjem normi za zdravu djecu 42 novorođenčeta pogrešno su klasificirana kao malena za dob, a propušteno je prepoznavanje 2 novorođenčeta velika za dob. Kategorizacijom porođajne duljine prema normama za sindrom Down smanjio se broj malene, a povećao broj za dob primjerene i velike novorođenčadi oba spola.

Budući da normalan fetalni rast ovisi, između ostaloga, i o genetskom potencijalu, jasan je značajan utjecaj kromosomskih abnormalnosti (75). Prema podacima u literaturi najmanje 50% novorođenčadi s trisomijom 18 (sindrom Edwards) i 13 (sindrom Patau), najčešćim kromosomopatijama autosoma uz sindrom Down, intrauterino zaostaje u rastu (72, 103). Boghossian i sur. usporedili su rast novorođenčadi s autosomnim kromosompatijama i

ustanovili da novorođenčad sa sindromom Edwards najčešće zaostaje u rastu, dok je ta pojava najmanje zastupljena u novorođenčadi sa sindromom Down (104). Kromosomske abnormalnosti utječu na rast u svim fazama trudnoće i smatra se da takvi procesi u većini slučajeva rezultiraju asimetričnim obrascem intrauterinog zastoja u rastu (75). Kod fetusa bez kromosomopatija asimetrični se zastoj u rastu povezuje s poremećajima u kasnoj trudnoći, koji prvenstveno reduciraju fetalnu masu i praćeni su niskim vrijednostima ponderalnog indeksa. Poremećaji duljeg trajanja, koji na jednak način smanjuju i fetalnu duljinu, uzrokuju simetričan zastoj u rastu uz normalne vrijednosti ponderalnog indeksa (65).

U našem istraživanju većina novorođenčadi, ukupno 125 (88,7%), ima vrijednosti ponderalnog indeksa u rasponu od 10. do 90. centile, odnosno u normalnom rasponu za dob, 4 (2,8%) novorođenčeta imaju niži, a 12 (8,5%) viši ponderalni indeks od očekivanog za dob (Slika 9.).

U studiji Oluwafemi i sur. 61% ispitanika s asimetričnim zastojem u rastu imalo je normalne, a 39% niske vrijednosti ponderalnog indeksa. Autori to objašnjavaju kao posljedicu različitog trajanja patoloških procesa koji uzrokuju intrauterini zastoj u rastu. Naime, između kratkotrajnih poremećaja povezanih s asimetričnim, te dugotrajnih koji uzrokuju simetrični zastoj, čitav je spektar poremećaja koji na različit način utječu na vrijednosti porođajne mase i duljine, a time i ponderalnog indeksa (65). Prema istraživanju Puccio i sur., fetusi s abdominalnim malformacijama i sindromom Down mnogo češće imaju niske vrijednosti ponderalnog indeksa nego nisku porođajnu masu. Autori koriste vrijednost ponderalnog indeksa manju od 2,4 g/cm³ kao kriterij za dijagnozu asimetričnog rasta (64). Kada je vrijednost manja od 2,49 g/cm³ korištena za definiciju asimetričnosti zdrave novorođenčadi, 87,2% ispitanika primjerene mase bilo je simetrično, za razliku od novorođenčadi malene porođajne mase, među kojima je bilo 27,2% simetričnih (105).

Novorođenčad u našoj studiji se, bez obzira na korištenu normu i masenu skupinu, statistički značajno razlikuje u vrijednostima porođajne mase i duljine, a time i ponderalnog indeksa.

Kada je vrijednost porođajne mase kategorizirana prema normama za zdravu djecu, u našem uzorku nije bilo vrijednosti ponderalnog indeksa manje od 2,4 g/cm³, što je u drugim studijama bio kriterij za utvrđivanje asimetričnosti. Suprotno tome, kada su vrijednosti porođajne mase kategorizirane prema normama za sindrom Down, medijan ponderalnog indeksa novorođenčadi malene mase za dob bio je 2,4 g/cm³, a izračunate vrijednosti u

rasponu 2,2 g/cm³ – 2,5 g/cm³. Moguće je da je dio te novorođenčadi intrauterino zastao u rastu, što bi se uporabom normi za zdravu djecu previdjelo. Za ispravnije zaključke bilo bi nužno poznavati za populaciju specifične, sindromu Down prilagođene granične vrijednosti ponderalnog indeksa za diferencijaciju tipova zastoja u rastu, ali u literaturi o tome nema navoda. Definiranjem normi za ponderalni indeks u djece sa sindromom Down povećala bi se njegova prediktivna vrijednost u dijagnostici intrauterinog zastoja u rastu.

I u odsutnosti takvih podataka jasno je da vrijednost porođajne mase ispod 10. centile i vrijednost ponderalnog indeksa manja ili veća od 2,4 g/cm³ nisu dostatni kriteriji za dijagnozu intrauterinog zastoja u rastu, već nalazi koji u kliničara trebaju pobuditi sumnju i usmjeriti ga na daljnju obradu, koja uključuje detaljan pregled fetalne i placentalne morfologije te Doppler uterinih i umbilikalnih arterija (74). Pravovremeno postavljanje dijagnoze izuzetno je važno jer je neonatalni mortalitet značajno veći u novorođenčadi kojoj je prenatalno dijagnosticiran zastoj u rastu, bez obzira na to je li riječ o terminskoj ili prijevremeno rođenoj djeci (73).

6. ZAKLJUČCI

1. Kategorizacija antropometrijskih parametara novorođenčadi sa sindromom Down znatno se razlikuje ovisno o tome primjenjuju li se norme za zdravu djecu ili norme specifične za sindrom Down.

2. Kategorizacijom vrijednosti porođajne mase i duljine prema normama za sindrom Down smanjuje se udio malene, a povećava udio primjerene i za dob velike novorođenčadi u odnosu na kategorizaciju prema normama za zdravu djecu.

3. Malena, primjerena i za dob velika novorođenčad statistički se značajno razlikuje s obzirom na vrijednosti porođajne mase, duljine i ponderalnog indeksa.

4. Vrijednosti porođajne mase i ponderalnog indeksa nisu dostatni kriteriji za dijagnozu intrauterinog zastoja u rastu.

5. Uloga ponderalnog indeksa u dijagnostici intrauterinog zastoja u rastu znatno bi se povećala razvojem referentnih vrijednosti za specifičnu populaciju.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE i sur. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2010;88(12):1008-16.
2. Morris JK, Alberman E, Mutton D, Jacobs P. Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome: England and Wales 1989-2009. Am J Med Genet A. 2012;158A(5):1151-7.
3. Zergollern-Čupak Lj. Povijesni osvrt. U: Čulić V, Čulić S, urednici. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković i Udruga 21 za sindrom Down; 2009. str. 6-15.
4. Mégarbané A, Ravel A, Mircher C, Sturtz F, Grattau Y, Rethoré MO i sur. The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: The past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. Genet Med. 2009;11(9):611-6.
5. Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. Lond Hosp Clin Lect Rep. 1866;3:259-62.
6. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. C R Hebd Seances Acad Sci. 1959;248(11):1721-2.
7. Cocchi G, Gualdi S, Bower C, Halliday J, Jonsson B, Myrelid A i sur. International trends of Down syndrome 1993-2004: Births in relation to maternal age and terminations of pregnancies. Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol. 2010;88:474-9.
8. Loane M, Morris JK, Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B i sur. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. Eur J Hum Genet. 2012:1-7.
9. Glivetic T, Rodin U, Milosevic M, Mayer M, Filipovic-Grcic B, Seferovic-Saric M. Prevalence, prenatal screening and neonatal features in children with Down syndrome: a registry- based national study. Ital J Pediatr. 2015;41:81.
10. Benjak T i sur. Izvješće o osobama s invaliditetom u Republici Hrvatskoj [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2017 [pristupljeno 25.04.2018.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/04/Invalidi_2017.pdf
11. Coppedè F. Risk factors for Down syndrome. Arch Toxicol. 2016;90(12):2917-29.
12. Kuliev A, Zlatopolsky Z, Kirillova I, Spivakova J, Cieslak Janzen J. Meiosis errors in over 20,000 oocytes studied in the practice of preimplantation aneuploidy testing. Reprod Biomed Online. 2011;22(1):2-8.
13. Karmiloff-Smith A, Al-Janabi T, D'Souza H, Groet J, Massand E, Mok K i sur. The importance of understanding individual differences in Down syndrome [version 1; referees: 2 approved]. F1000 Res 2016, 5(F1000 Faculty Rev):389.

14. Oliver TR, Bhise A, Feingold E, Tinker S, Masse N, Sherman SL. Investigation of factors associated with paternal nondisjunction of chromosome 21. Am J Med Genet A. 2009;0(8):1685-90.
15. Rowsey R, Kashevarova A, Murdoch B, Dickenson C, Woodruff T, Cheng E. Germline mosaicism does not explain the maternal age effect on trisomy. Am J Med Genet A. 2013;161A(10):2495-503.
16. Jackson-Cook C. Constitutional and acquired autosomal aneuploidy. Clin Lab Med. 2011;31(4):481-511.
17. Papavassiliou P, Charalsawadi C, Rafferty K, Jackson-Cook C. Mosaicism for trisomy 21: a review. Am J Med Genet A. 2015;167A(1):26-39.
18. Morris JK. Trisomy 21 mosaicism and maternal age. Am J Med Genet A. 2012;158A(10):2482-4.
19. Flores-Ramírez F, Palacios-Guerrero C, García-Delgado C, Morales-Jiménez AB, Arias-Villegas CM, Cervantes A i sur. Cytogenetic profile in 1,921 cases of trisomy 21 syndrome. Arch Med Res. 2015;46:484-9.
20. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwal S. Down syndrome: an insight of the disease. J Biomed Sci. 2015;22(1):41.
21. Lu J, Mccarter M, Lian G, Esposito G, Capoccia E, Delli-Bovi LC i sur. Global hypermethylation in fetal cortex of Down syndrome due to DNMT3L overexpression. Hum Mol Genet. 2016;25(9):1714-27.
22. Smith ZD, Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development. Nat Rev Genet. 2013;14(3):204-20.
23. Sailani MR, Santoni FA, Letourneau A, Borel C, Makrythanasis P, Hibaoui Y. DNA-Methylation Patterns in Trisomy 21 Using Cells from Monozygotic Twins. PLoS One. 2015;10(8): e0135555.
24. Vičić A, Hafner T, Bekavac Vlatković I, Korać P, Habek D, Stipoljev F. Prenatal diagnosis of Down syndrome: A 13-year retrospective study. Taiwan J Obstet Gynecol. 2017;56(6):731-5.
25. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. Obstet Gynecol. 2007;109:217-27.
26. Simpson JL. Cell-free fetal DNA and maternal serum analytes for monitoring embryonic and fetal status. Fertil Steril. 2013;99(4):1124-34.

27. Larion S, Warsof SL, Romary L, Mlynarczyk M, Peleg D, Abuhamad AZ. Use of the Combined First-Trimester Screen in High- and Low-Risk Patient Populations After Introduction of Noninvasive Prenatal Testing. J Ultrasound Med. 2015;34(8):1423-8.
28. Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, Staboulidou I, Nicolaides KH. Screening for adverse pregnancy outcome by ductus venosus Doppler at 11-13+6 weeks of gestation. Obstet Gynecol. 2008;112(3):598-605.
29. Wald NJ, Huttly WJ, Murphy KW, Ali K, Bestwick JP, Rodeck CH. Antenatal screening for Down's syndrome using the Integrated test at two London hospitals. J Med Screen. 2009;16(1):7-10.
30. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 640. Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. Obstet Gynecol. 2015;126:31-7.
31. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;45(3):249-66.
32. Schmid M, Klaritsch P, Arzt W, Burkhardt T, Duba HC, Häusler M i sur. Cell-Free DNA Testing for Fetal Chromosomal Anomalies in clinical practice: Austrian-German-Swiss Recommendations for non-invasive prenatal tests (NIPT). Ultraschall Med. 2015;36(5):507-10.
33. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. Fetal Diagn Ther. 2010;27(1):1-7.
34. Sheets KB, Crissman BG, Feist CD, Sell SL, Johnson LR, Donahue KC. Practice guidelines for communicating a prenatal or postnatal diagnosis of Down syndrome: recommendations of the national society of genetic counselors. J Genet Couns. 2011;20(5):432-41.
35. Kruszka P, Porras AR, Sobering AK, Ikolo FA, La Qua S, Shotelersuk V i sur. Down syndrome in diverse populations. Am J Med Genet A. 2017;173(1):42-53.
36. Weijerman ME, de Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. Eur J Pediatr. 2010;169(12):1445-52.
37. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. Eur J Med Genet. 2015;58(12):674-80.
38. Morris JK, Garne E, Wellesley D, Addor MC, Arriola L, Barisic I i sur. Major congenital anomalies in babies born with Down syndrome: a EUROCAT population-based registry study. Am J Med Genet A. 2014;164A(12):2979-86.

39. Ivan DL, Cromwell P. Clinical practice guidelines for management of children with Down syndrome: Part I. J Pediatr Health Care. 2014;28(1):105-10.
40. Mateos MK, Barbaric D, Byatt SA, Sutton R, Marshall GM. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. Transl Pediatr. 2015;4(2):76-92.
41. Bull MJ; Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics. 2011;128(2):393-406.
42. King K, O'Gorman C, Gallagher S. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. Ir J Med Sci. 2014;183(1):1-6.
43. Mårild K, Stephansson O, Grahnquist L, Cnattingius S, Söderman G, Ludvigsson JF. Down syndrome is associated with elevated risk of celiac disease: a nationwide case-control study. J Pediatr. 2013;163(1):237-42.
44. Bertapelli F, Pitetti K, Agiovlasitis S, Guerra-Junior G. Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome-prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review. Res Dev Disabil. 2016;57:181-92.
45. van Gameren-Oosterom HB, van Dommelen P, Schönbeck Y, Oudesluys-Murphy AM, van Wouwe JP, Buitendijk SE. Prevalence of overweight in Dutch children with Down syndrome. Pediatrics. 2012;130(6):e1520-6.
46. Hill CM, Evans HJ, Elphick H, Farquhar M, Pickering RM, Kingshott R i sur. Prevalence and predictors of obstructive sleep apnoea in young children with Down syndrome. Sleep Med. 2017;27-28:99-106.
47. Baumer N, Davidson EJ. Supporting a happy, healthy adolescence for young people with Down syndrome and other intellectual disabilities: recommendations for clinicians. Curr Opin Pediatr. 2014;26(4):428-34.
48. Shires CB, Anold SL, Schoumacher RA, Dehoff GW, Donepudi SK, Stocks RM. Body mass index as an indicator of obstructive sleep apnea in pediatric Down syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010;74(7):768-72.
49. Wilcock DM, Griffin WS. Down's syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuropathogenesis. J Neuroinflammation. 2013;10:84.
50. Kłosowska A, Ćwiklińska A, Kuchta A, Berlińska A, Jankowski M, Wierzba J. Down syndrome, increased risk of dementia and lipid disturbances. Dev Period Med. 2017;21(1):69-73.
51. Bernstein SN, Saller DN, Catov JM, Canavan TP. Ultrasonography estimates of fetal growth in fetuses affected by trisomy 21. Int J Gynaecol Obstet. 2016;133(3):287-90.

52. Mircher C, Toulas J, Cieuta-Walti C, Marey I, Conte M, González Briceño L i sur. Anthropometric charts and congenital anomalies in newborns with Down syndrome. Am J Med Genet A. 2017;173(8):2166-75.
53. Morris JK, Cole TJ, Springett AL, Dennis J. Down syndrome birth weight in England and Wales: Implications for clinical practice. Am J Med Genet A. 2015;167A(12):3070-5.
54. Hoffmann PF, Jung AM, Stierkorb E, Monz D, Gortner L, Rohrer TR. Down Syndrome: Gestational Age-Related Neonatal Anthropometrics for Germany. Neonatology. 2016;109(3):195-202.
55. Rankin J, Tennant PW, Bythell M, Pearce MS. Predictors of survival in children born with Down syndrome: a registry-based study. Pediatrics. 2012;129(6):e1373-81.
56. Van Gameren-Oosterom HB, Van Dommelen P, Oudesluys-Murphy AM, Buitendijk SE, Van Buuren S, Van Wouwe JP. Healthy growth in children with Down syndrome. PLoS One. 2012;7(2):e31079.
57. Zemel BS. Influence of complex childhood diseases on variation in growth and skeletal development. Am J Hum Biol. 2017;29(2).
58. Tüysüz B, Göknar NT, Oztürk B. Growth charts of Turkish children with Down syndrome. Am J Med Genet A. 2012;158A(11):2656-64.
59. Suzuki K, Nakajima K, Kamimura S, Takasugi K, Suzuki Y, Sekine H i sur. Eight case reports on sex-hormone profiles in sexually mature male Down syndrome. Int J Urol. 2010;17(12):1008-10.
60. Duarte AMBR, Bessa J Júnior, Mrad FCC, Tibiriçá SHC, Camargo MLS, Vieira AAP i sur. Smoking and its association with cryptorchidism in Down syndrome. Rev Assoc Med Bras (1992). 2017;63(8):693-6.
61. Salemi M, Condorelli RA, La Vignera S, Castiglione R, Salluzzo MG, Bonaccorso CM i sur. Expression of Phosphodiesterase 4B cAMP-Specific Gene in Subjects With Cryptorchidism and Down's Syndrome. J Clin Lab Anal. 2016;30(3):196-9.
62. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C i sur. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;193:10-8.
63. Unterscheider J, O'Donoghue K, Malone FD. Guidelines on fetal growth restriction: a comparison of recent national publications. Am J Perinatol. 2015;32(4):307-16.

64. Puccio G, Giuffré M, Piccione M, Piro E, Rinaudo G, Corsello G. Intrauterine growth restriction and congenital malformations: a retrospective epidemiological study. Ital J Pediatr. 2013;39:23.
65. Oluwafemi OR, Njokanma FO, Disu EA, Ogunlesi TA. Current pattern of Ponderal Indices of term small-for-gestational age in a population of Nigerian babies. BMC Pediatr. 2013;13:110.
66. Varga P, Berecz B, Gasparics Á, Dombi Z, Varga Z, Jeager J i sur. Morbidity and mortality trends in very-very low birth weight premature infants in light of recent changes in obstetric care. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;211:134-9.
67. Hsu CT, Chen CH, Lin MC, Wang TM, Hsu YC. Post-discharge body weight and neurodevelopmental outcomes among very low birth weight infants in Taiwan: A nationwide cohort study. PLoS One. 2018;13(2):e0192574.
68. Park JH, Chang YS, Ahn SY, Sung SI, Park WS. Predicting mortality in extremely low birth weight infants: Comparison between gestational age, birth weight, Apgar score, CRIB II score, initial and lowest serum albumin levels. PLoS One. 2018;13(2):e0192232.
69. Ghosh RE, Berild JD, Sterrantino AF, Toledano MB, Hansell AL. Birth weight trends in England and Wales (1986-2012): babies are getting heavier. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018;103(3):F264-F70.
70. Steinberg-Barkon G, Leibovitch L, Schushan-Eisen I, Gindes L, Strauss T, Maayan-Metzger A. Short-Term Perinatal Outcome among Term Infants with Prenatal Diagnosis of Large Abdominal Circumference. Am J Perinatol. 2017;34(5):465-70.
71. Linder N, Lahat Y, Kogan A, Fridman E, Kouadio F, Melamed N i sur. Macrosomic newborns of non-diabetic mothers: anthropometric measurements and neonatal complications. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014;99(5):F353-8.
72. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. Obstet Gynecol. 2013;121(5):1122-33.
73. Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. J Obstet Gynaecol Can. 2012;34(1):17-28.
74. Lausman A, Kingdom J, Maternal Fetal Medicine Committee. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. J Obstet Gynaecol Can. 2013;35(8):741-8.
75. Cox P, Marton T. Pathological assessment of intrauterine growth restriction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009;23(6):751-64.

76. Ismail H, Chang YL. Sequelae of Fetal Growth Restriction. J Med Ultrasound. 2012;20(4):191-200.
77. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. BMJ 1989;298:564-7.
78. Demicheva E, Crispi F. Long-term follow-up of intrauterine growth restriction: cardiovascular disorders. Fetal Diagn Ther. 2014;36(2):143-53.
79. Risnes KR, Vatten LJ, Baker JL, Jameson K, Sovio U, Kajantie E i sur. Birthweight and mortality in adulthood: a systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol. 2011;40(3):647-61.
80. Würtz P, Wang Q, Niironen M, Tynkkynen T, Tiainen M, Drenos F i sur. Metabolic signatures of birthweight in 18 288 adolescents and adults. Int J Epidemiol. 2016;45(5):1539-50.
81. Klimek P, Leitner M, Kautzky-Willer A, Thurner S. Effect of fetal and infant malnutrition on metabolism in older age. Gerontology. 2014;60(6):502-7.
82. Scott KK, Usher RH. Fetal malnutrition: its incidence, causes and effects. Am J Obstet Gynecol. 1966;94:951-63.
83. Salihoğlu Ö, Karatekin G, Baksu B, Uslu S, Baksu A, Can G i sur. Frequency and risk factors of fetal malnutrition among liveborn singleton term neonates using a computerised perinatal database, 2000-2006. J Paediatr Child Health. 2012;48(10):926-30.
84. Adebami OJ, Owa JA. Comparison between CANSCORE and other anthropometric indicators in fetal malnutrition. Indian J Pediatr. 2008;75(5):439-42.
85. Sankhyan N, Sharma VK, Singh S. Detection of fetal malnutrition using "CAN score". Indian J Pediatr. 2009;76(9):903-6.
86. Martínez-Nadal S, Demestre X, Raspall F, Vila C, Álvarez J, Sala P. Assessment of foetal nutrition status at birth using the CANS score. An Pediatr (Barc). 2016;84(4):218-23.
87. Metcoff J. Clinical assessment of nutritional status at birth. Fetal malnutrition and SGA are not synonymous. Pediatr Clin North Am. 1994;41:875-91.
88. Soundarya M, Basavaprabhu A, Raghuveera K, Baliga B, Shivanagaraja B. Comparative Assessment of Fetal Malnutrition by Anthropometry and CAN Score. Iran J Pediatr. 2012;22(1):70-6.

89. Villar J, Puglia FA, Fenton TR, Cheikh Ismail L, Staines-Urias E, Giuliani F i sur. Body composition at birth and its relationship with neonatal anthropometric ratios: the newborn body composition study of the INTERGROWTH-21st project. Pediatr Res. 2017;82(2):305-16.
90. Olsen IE, Lawson ML, Meinzen-Derr J, Sapsford AL, Schibler KR, Donovan EF i sur. Use of a body proportionality index for growth assessment of preterm infants. J Pediatr. 2009;154(4):486-91.
91. Davidson S, Natan D, Novikov I, Sokolover N, Erlich A, Shamir R. Body mass index and weight-for-length ratio references for infants born at 33-42 weeks gestation: a new tool for anthropometric assessment. Clin Nutr. 2011;30(5):634-9.
92. Fok TF, Hon KL, Ng PC, Wong E, So HK, Lau J i sur. Use of anthropometric indices to reveal nutritional status: normative data from 10,226 Chinese neonates. Neonatology. 2009;95(1):23-32.
93. Dubnov-Raz G, Gal M, Landau-Helman Y, Biderman L, Nir R, Maayan-Metzger A. Which Anthropometric Measure Best Correlates with Neonatal Fat Mass at Birth? Am J Perinatol. 2016;33(9):826-30.
94. Rashidi AA, Norouzy A, Imani B, Nematy M, Heidarzadeh M, Taghipour A. Review of some methods of nutritional status of newborn infants based on physical and anthropometric indexes: a short review article. Rev Clin Med. 2017;4(1):35-8.
95. Holston A, Stokes T, Olsen C, Choi YS, Curtis J, Higginson J i sur. Novel noninvasive anthropometric measure in preterm and full-term infants: normative values for waist circumference:length ratio at birth. Pediatr Res. 2013;74(3):299-306.
96. Loveday SJ, Thompson JM, Mitchell EA. Bioelectrical impedance for measuring percentage body fat in young persons with Down syndrome: validation with dual-energy absorptiometry. Acta Paediatr. 2012;101(11):e491-5.
97. Rohrer F. Der Index der Körperfülle als Maß des Ernährungszustandes. Munch Med Wochenschr. 1921;68:580-2.
98. Gibson KS, Waters TP, Gunzler DD, Catalano PM. A retrospective cohort study of factors relating to the longitudinal change in birth weight. BMC Pregnancy Childbirth. 2015;15:344.
99. Okah FA, Hoff GL, Dew PC, Cai J. Ponderal index of the newborn: effect of smoking on the index of the small-for-gestational-age infant. Am J Perinatol. 2010;27(5):353-60.
100. Yinon Y, Kingdom JC, Proctor LK, Kelly EN, Salle JL, Wherrett D i sur. Hypospadias in males with intrauterine growth restriction due to placental insufficiency: the placental

role in the embryogenesis of male external genitalia. Am J Med Genet A. 2010;152A(1):75-83.

101. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnanchy outcomes. Obstet Gynecol. 2000;96:321–7.
102. Kucik JE, Shin M, Siffel C, Marengo L, Correa A, Congenital Anomaly Multistate Prevalence and Survival Collaborative. Trends in survival among children with Down syndrome in 10 regions of the United States. Pediatrics. 2013;131(1):e27-36.
103. Boghossian NS, Hansen NI, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Carey JC i sur. Mortality and morbidity of VLBW infants with trisomy 13 or trisomy 18. Pediatrics. 2014;133(2):226-35.
104. Boghossian NS, Horbar JD, Murray JC, Carpenter JH, Vermont Oxford Network. Anthropometric charts for infants with trisomies 21, 18, or 13 born between 22 weeks gestation and term: the VON charts. Am J Med Genet A. 2012;158A(2):322-32.
105. Leão Filho JC, de Lira PI. [Study of body proportionality using Rohrer s Ponderal Index and degree of intrauterine growth retardation in full-term neonates]. Cad Saude Publica. 2003;19(6):1603-10. Portuguese.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovoga istraživanja bio je odrediti vrijednosti porođajne mase, duljine i ponderalnog indeksa novorođenčadi sa sindromom Down, usporediti kategorizaciju navedenih parametara prema različitim normama i utvrditi vrijednosti ponderalnog indeksa u ovoj populaciji.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 141 novorođenče s dijagnozom sindroma Down rođeno u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split u razdoblju od 1990. do 2015. godine. Retrospektivnom analizom rađaonskog protokola kod svih ispitanika prikupljeni su sljedeći podaci: spol, gestacijska dob, porođajna masa, porođajna duljina i ponderalni indeks. Vrijednosti porođajne mase i duljine kategorizirane su prema normama za zdravu djecu i djecu sa sindromom Down, a vrijednosti ponderalnog indeksa prema normama za gestacijsku dob.

Rezultati: U promatranome razdoblju rođeno je 141 dijete sa sindromom Down. Među ispitivanom novorođenčadi bilo je 52,5% muške i 47,5% ženske djece. Prema normama za sindrom Down 78,7% ispitanika ima za dob primjerene vrijednosti porođajne mase, a 82,3% ima za dob primjerene vrijednosti porođajne duljine. Vrijednost ponderalnog indeksa u 88,7% ispitanika je u rasponu od 10. – 90. centile i odgovara normalnim vrijednostima za gestacijsku dob. Novorođenčad malene, za dob primjerene i velike porođajne mase statistički se značajno razlikuje u vrijednostima porođajne mase, duljine i ponderalnog indeksa neovisno o tome kategorizira li se porođajna masa prema normama za zdravu djecu ili djecu sa sindromom Down.

Zaključci: Kategorizacija porođajne mase i duljine ispitanika znatno se razlikuje ovisno o primijenjenim normama. Korištenjem za sindrom specifičnih normi većina djece svrstava se u skupinu za dob primjerenih vrijednosti porođajne mase i duljine, a broj malenih i velikih za dob je manji u odnosu na kategorizaciju prema normama za zdravu djecu. Većina ispitanika ima normalne vrijednosti ponderalnog indeksa. Za postavljanje sumnje na intrauterini zastoj u rastu potrebna je ispravna kategorizacija prema porođajnoj masi te poznavanje referentnih vrijednosti ponderalnog indeksa za sindrom Down u specifičnoj populaciji.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Ponderal index in children with Down syndrome.

Objectives and background: The aims of this study were to determine the values of birth weight, length and ponderal index of newborn infants with Down syndrome, to compare the categorization of these parameters according to different standards and to determine ponderal index values in this population.

Patients and methods: The study included 141 newborns with the diagnosis of Down syndrome born at the Department of Gynecology and Obstetrics of University Hospital of Split from 1990. to 2015. Delivery room birth protocols were retrospectively reviewed and following data were collected: sex, gestational age, birth weight, birth length and ponderal index. The values of birth weight and length are categorized according to the standards for healthy children and children with Down syndrome. Ponderal index values are categorized according to gestational age standards.

Results: In the observed period, 141 children with Down syndrome were born. Among the examined infants 52.5% were male and 47.5% were female. According to the standards for Down syndrome, 78.7% of subjects are classified as appropriate for gestational age (AGA) by their birth weight and 82.3% are classified as appropriate for age (AGA) by birth length. Ponderal index value is within the range of 10th to 90th percentile in 88.7% of subjects and corresponds to normal gestational age values. Newborn babies classified as small, appropriate and large for gestational age by their birth weight are significantly different in birth weight, length and ponderal index, regardless of the standards used for birth weight classification.

Conclusions: Birth weight and birth length categorization is significantly different depending on the standards applied. By using syndrome specific standards most children are categorized in the appropriate for age group by their birth weight and length. The number of children classified as small or large for gestational age is lower when we use Down syndrome standards instead of standards for healthy children. Most of the subjects have normal ponderal index values. In order to suspect intrauterine growth restriction, correct birth weight categorization and ponderal index standards for Down syndrome in a specific population are required.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODACI

Ime i prezime: Marina Bešlić

Datum rođenja: 24. rujna 1993.

Mjesto rođenja: Split, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Dubrovačka 31, 21000 Split, Hrvatska

E-mail: marina.beslic@net.hr

ŠKOLOVANJE

2000. – 2008. – Osnovna škola Plokite u Splitu

2008. – 2012. – IV. gimnazija Marko Marulić u Splitu

2012. – 2018. – Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program medicina

ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno služenje engleskim jezikom

Pasivno služenje talijanskim jezikom

OSTALE AKTIVNOSTI

Članica udruge CroMSIC (Croatian Medical Students' International Committee)