

Rano otkrivanje intrauterinog zastoja rasta primjenom različitih percentilnih krivulja za djecu sa sindromom Down

Grgić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:292086>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-01**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Grgić

**RANO OTKRIVANJE INTRAUTERINOG ZASTOJA RASTA PRIMJENOM
RAZLIČITIH PERCENTILNIH KRIVULJA ZA DJECU SA SINDROMOM DOWN**

Diplomski rad

Akadska godina:

2019./2020.

Mentorica:

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

Split, srpanj 2020.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Grgić

**RANO OTKRIVANJE INTRAUTERINOG ZASTOJA RASTA PRIMJENOM
RAZLIČITIH PERCENTILNIH KRIVULJA ZA DJECU SA SINDROMOM DOWN**

Diplomski rad

Akadska godina:

2019./2020.

Mentorica:

Doc. dr. sc. Ivana Unić Šabašev, dr. med.

Split, srpanj 2020.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija i povijest sindroma Down	2
1.2. Epidemiologija	3
1.3. Genetika sindroma Down	3
1.3.1. Nastanak sindroma Down	3
1.3.2. Prenatalna dijagnostika sindroma Down	4
1.4. Kliničke osobitosti sindroma Down	5
1.4.1. Fenotipska obilježja	5
1.4.2. Pridružene anomalije	5
1.4.3. Komorbiditeti	6
1.5. Karakteristike rasta djece sa sindromom Down	7
1.5.1. Prenatalni rast	7
1.5.2. Novorođenački rast	7
1.5.3. Rast u dječjoj dobi i pubertetu	8
1.6. Procjena rasta	8
1.6.1. Fetalno razdoblje	8
1.6.2. Porođajna masa, duljina i opseg glave	8
1.7. Intrauterini zastoj rasta	9
1.7.1. Simetrični i asimetrični intrauterini zastoj rasta	10
1.7.2. Posljedice intrauterinog zastoja rasta	11
1.7.3. Povezanost sindroma Down s intrauterinim zastojem rasta	12
1.8. Percentilne krivulje	12
1.8.1. Percentilne krivulje specifične za sindrom Down	13
1.8.2. Hrvatske percentilne krivulje	13
1.8.3. Percentilne krivulje prilagođene antropometrijskim razlikama populacija	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	16
2.1. Ciljevi istraživanja	17
2.2. Hipoteza istraživanja	17
3. ISPITANICI I METODE	18
3.1. Ispitanici	19
3.2. Mjesto studije	19
3.3. Metode obrade i prikupljanja podataka	19
3.3.1. Primarna mjera ishoda	19

3.3.2. Sekundarna mjera ishoda	19
3.3.3. Statistička obrada podataka.....	19
3.3.4. Etička načela	20
3.4. Opis istraživanja	20
4. REZULTATI.....	23
5. RASPRAVA.....	32
6. ZAKLJUČCI	36
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	38
8. SAŽETAK.....	46
9. SUMMARY	48
10. ŽIVOTOPIS	50

Hvala mojim roditeljima na strpljenju, ljubavi i podršci, ovo je i vaš uspjeh.

Hvala mojoj sestri uz koju je sve opuštenije i lakše.

Hvala Ivi što je sa mnom podijelio svaki korak ovog zajedničkog puta.

Hvala bakama i djedovima koji su uvijek vjerovali u mene.

Hvala svim mojim prijateljima.

Hvala mojoj mentorici doc. dr. sc. Ivani Unić Šabašov i doc. dr. sc. Slavici Kozini na velikoj pomoći i uloženom trudu.

POPIS KRATICA

EUROCAT – eng. *European Surveillance of Congenital Anomalies*

PAPP-A – eng. *pregnancy-associated plasma protein A* (plazmatski protein A udruženim s trudnoćom)

fβhCG – eng. *free β subunit of human chorionic gonadotropin* (beta podjedinica slobodnog humanog korionskog gonadotropina)

AFP – eng. *alpha-fetoprotein* (serumski alfa-fetoprotein)

hCG – eng. *human chorionic gonadotropin* (ukupni humani korionski gonadotropin)

nE3 – nekonjugirani estriol

cfDNA – engl. *cell-free fetal DNA* (fetalna DNA)

TSH – tiroidni stimulirajući hormon

T4 – tiroksin

HC – engl. *head circumference* (opseg glave)

FL – engl. *femur length* (duljina femura)

BPD – engl. *biparietal diameter* (biparijetalni dijametar)

AC – *abdominal circumference* (opseg trbuha)

BMI – eng. *Body Mass Index* (indeks tjelesne mase)

SGA – engl. *small for gestational age* (maleni za gestacijsku dob)

AGA – engl. *appropriate for gestational age* (primjereni za gestacijsku dob)

LGA – engl. *large for gestational age* (veliki za gestacijsku dob)

IUGR – engl. *intrauterine growth restriction* (intrauterini zastoj rasta)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

GD – gestacijska dob

RR – engl. *relative risk* (relativni rizik)

OR – engl. *odds ratio* (omjer izgleda)

CI – engl. *confidence interval* (interval pouzdanosti)

PT – porođajna masa

PD – porođajna duljina

OG – opseg glave

TNO – engl. *The Netherlands Organisation for applied scientific research*

1. UVOD

1.1. Definicija i povijest sindroma Down

Sindrom Down je jedan od najčešćih kromosomskih poremećaja, uzrokovan trisomijom 21 (1). Ovaj sindrom prezentira se tipičnim fenotipskim karakteristikama i najčešći je uzrok umnoj zaostalosti (1,2).

Povijest sindroma Down može se podijeliti u dvije ere, precitogenetičku i citogenetičku. Okosnica je bila 1956. godina i otkriće točnog broja kromosoma u zdravim ljudskim stanicama, a time se stvorila mogućnost detektiranja sindroma s različitim brojem kromosoma (2).

Precitogenetičku eru karakterizira opisivanje sindroma Down na temelju poznate kliničke slike i psihofizičkih osobitosti djece s ovim sindromom (2). Jedan od najstarijih osteoloških nalaza koji se povezuje sa sindromom Down je lubanja 5–7 godina starog djeteta, koja datira iz 5. do 6. stoljeća, pronađena u sjeveroistočnoj Francuskoj. Kombinacija pronađenih anatomskih obilježja kostura dala je zaključiti da se zaista radi o djetetu sa sindromom Down (3). Postoje mnogi slikoviti prikazi sindroma Down, među kojima je i flamansko djelo iz 16. stoljeća u kojem je anđeoska figura prikazana s karakterističnim izgledom za sindrom (4). Prvi pisani zapis 1838. pripada psihijatru Esquirolu, a prvi detaljni klinički opis 1846. psihologu Seguinu. Seguin je razložio mentalnu retardaciju na tri dijela, od kojih je *kretinismus furfuraceus* opisom najbliži današnjem poimanju sindroma Down (2). Langdon Down je 1866. zamijetio razliku među umno zaostalom djecom koju je promatrao u vlastitom privatnom sanatoriju. One koje je povezivao sličan izgled nazvao je „mongoloidnim idiotima“, smatrajući da ih povezuje etiopatogenetski slično stanje. Tako je L. Down postao prva osoba koja je odvojila sindrom Down od ostalih intelektualnih teškoća i svoja saznanja zabilježio u djelu „Opažanja o etničkoj klasifikaciji idiota“. Fraser i Mitchell su 1876. godine opisali 62 djece sa sindromom Down nazvavši ih „Kalmack-idioti“. U Hrvatskoj je sindrom Down prvi put spomenuo pedijatar Ivan Kohler 1925., a prvi pisani rad objavila je pedijatrica Đurđa Mušić-Severova 1936. (2).

Citogenetičku eru obilježavaju nove spoznaje u mehanizmu nastanka bolesti, razvijanjem tehnologije ispitivanja kromosoma. Nizozemski oftalmolog Waardenburg 1932. zamijetio je veliku raznolikost očnih anomalija kod djece sa sindromom Down i zbog velikih varijacija, zaključio da uzrok mora biti u višku ili manjku većeg dijela nasljedne mase, a ne zbog jednog ili više gena. Tek 30 godina kasnije, 1956., dvojica mladih citogenetičara, Joe Hin Tjio i Albert Levan, kultiviranjem stanica embrija otkrila su postojanje 46 kromosoma u

genomu normalnog čovjeka (2). Ispitivajući kromosomski status devetoro djece sa sindromom Down 1958., francuski pedijatar Jerome Lejeune i suradnici, iz pripravka jezgara stanica dobivenih punkcijom koštane srži dokazuju povezanost između sindroma Down i trisomije 21 (5).

1.2. Epidemiologija

Učestalost većine kongenitalnih abnormalnosti, uključujući sindrom Down, izražava se kao prevalencija. Upravo zbog toga što mnogi zahvaćeni embriji budu pobaćeni u ranoj trudnoći i nikada klinički zabilježeni, razlikujemo ukupnu prevalenciju i prevalenciju živorođenih (6). Postoje varijacije prevalencije među različitim zemljama koje ovise o dostupnosti i provedbi metoda ranog probira te o mogućnosti prekida trudnoće na zahtjev (7).

EUROCAT (eng. *European Surveillance of Congenital Anomalies*) je mreža matičnih registara, osnovana u svrhu vođenja epidemiološkog nadzora, kontroliranja i istraživanja kongenitalnih anomalija u Europi. Poznato je da se sindrom Down pojavljuje češće u starijih majki te zbog promjene životnog stila i trenda kasnijeg rađanja, prevalencija se posljednjih desetljeća izrazito povećala. Centralni registar pokazuje da se u Europi povećala s 16/10 000 1990. godine na 23/10 000 rođenja 2015. godine (7).

Hrvatska je jedna od 23 zemlje čiji su registri raspoloživi na ovoj mreži. Podatci su dostupni za samo 20,8% sveukupnih rođenja i to na području sjeverozapada, centralne Hrvatske i dijela Primorja (Pula i Rijeka). U razdoblju od 2009. do 2012. ukupna prevalencija, na temelju podataka iz cjelokupne Hrvatske populacije, iznosila je 7.01/10 000 i time se bitno razlikovala od EUROCAT podataka (8).

1.3. Genetika sindroma Down

1.3.1. Nastanak sindroma Down

Trisomija 21, u približno 95% slučajeva, nastaje zbog prekomjernog broja kromosoma kao rezultat nerazdvajanja u mejozi zametnih stanica i nastanak gameta s dva homologna kromosoma (9). U većini slučajeva, greška se pojavljuje tijekom majčine oogeneze u mejozi 1, a samo otprilike 10% njih je očinskog porijekla (9,10). Smatra se da se to događa zbog mnogo strože selekcije aneuploidije tokom spermatogeneze, nego što je to kod oogeneze (10).

Pogreške u mejotičkoj segregaciji koje su uzrok aneuploidije češće su kod starijih majki. Glavni izvor leži u preuranjenom gubitku centromernih kohezija koje u normalnim uvjetima služe kao stabilizatori bivalentnih kromosoma između sestrinskih kromatida. Jedan od mogućih razloga je porast oksidativnih oštećenja u starijim stanicama uzrokovanih reaktivnim kisikovim radikalima (11).

Drugi mehanizam nastanka, koji se događa u 2–4% slučajeva, je translokacija i to najčešće Robertsonovog tipa. To je strukturna anomalija u kojoj dolazi do spajanja dvaju akrocentričnih kromosoma, najčešće kromosoma 21 i 14 te stvaranja viška kromosomske mase (1). Ovisno o kariotipu roditelja, razlikujemo dvije forme Robertsonove translokacije. U prvoj, roditelj je nositelj balansirane translokacije i asimptomatski je, dok je u drugoj nastanak anomalije novi i uzrokovan spontanom mutacijom tijekom mejoze gameta (12).

Treći mehanizam nastanka je pojava mozaicizma, koji se pojavljuje u 1–2% slučajeva sindroma Down. Obično nastaje zbog nerazdvajanja u ranim mitotičkim diobama novooplođene zigote i rezultira nastajanjem dvaju ili više različitih staničnih linija (1,13).

1.3.2. Prenatalna dijagnostika sindroma Down

Prenatalna dijagnostika obuhvaća prenatalni probir koji korištenjem dovoljno osjetljivih i primjerenih testova identificira pojedince s većim rizikom za određeni poremećaj (14).

U probiru sindroma Down u prvom tromjesečju koristi se kombinirani test između 9. i 12. tjedna gestacije (14). Procjenjuje se dob majke, fetalna nuhalna transparentija primjenom ultrazvuka te biokemijski biljezi, plazmatski protein A udruženim s trudnoćom (PAPP-A) i beta podjedinice slobodnog humanog korionskog gonadotropina (β hCG), s točnošću od otprilike 90% (15). U drugom tromjesečju primjenjuju se trostruki ili četverostruki probir, upotrebom serumskog alfa-fetoproteina (AFP), ukupnog humanog korionskog gonadotropina (hCG), nekonjugiranog estriola (nE3) i inhibina A. Prema FASTER trial istraživanju probir u prvom tromjesečju je visoko učinkovit, ali kombinacija biljega korištenih u prvom i drugom tromjesečju doprinosi većim stopama otkrivanja i nižim lažno pozitivnim rezultatima (16). Novi doprinos prenatalnom probiru imalo je otkriće slobodne cirkulirajuće fetalne DNA (engl. *cell-free fetal DNA-cfDNA*) u majčinoj plazmi. Testiranje se provodi od 10. tjedna

gestacije i zasniva se na povećanom udjelu frakcija cfDNA molekula izvedenih od kromosoma 21, sa senzitivnošću od 97% i specifičnošću od 99,7% (17). Novija istraživanja ukazuju na mogućnost detekcije mikro RNA u majčinskoj plazmi fetusa sa sindromom Down kao moguću primjenu među neinvazivnim metodama u budućnosti (18).

Konačnu dijagnozu određivanjem fetalnog kariotipa daju invazivne metode koje se primjenjuju ukoliko je probirom utvrđen rizik. Tijekom prvog tromjesečja indicira se aspiracija korionskih resica, a zatim u drugom tromjesečju rana amniocenteza. Invazivni testovi povezani su s povećanim rizikom od komplikacija, među kojima i spontanim pobačajem za kojeg još uvijek nije precizno određen rizik, ali se procjenjuje da varira od 1:100 do 1:1600 (19).

1.4. Kliničke osobitosti sindroma Down

1.4.1. Fenotipska obilježja

Sindrom Down ima složeni fenotip i korelira s genskom gustoćom. Mnogi geni i različite regije na kromosomu 21 određuju fenotipska obilježja zahvaćenog pojedinca (20). Unatoč velikoj varijabilnosti određene značajke se pojavljuju učestalije i omogućavaju kliničko prepoznavanje sindroma. Među najučestalijima su brahicefalija, brahidaktilija, široke šake, klinodaktilija, brazda četiri prsta, epikantus, hipertelorizam, Brushfieldove pjege, maleni nos i usta, hipotonija i hiperfleksibilnost zglobova (21,22).

1.4.2. Pridružene anomalije

Približno polovica djece sa sindromom Down se rode s prirođenom srčanom manom, među kojima su najčešće atrioventrikularni septalni defekt (42%), ventrikularni septalni defekt (22%) i atrijski septalni defekt (16%). Primijećeno je da su prirođene srčane mane sve manje učestale u novorođenčadi sa sindromom Down, što se tumači selektivnim pobačajima fetusa koji nose ovu kromosomsku anomaliju i poboljšanom prenatalnom dijagnostikom (23).

Gastrointestinalne anomalije čine 6% pridruženih anomalija. Unutar ove skupine najučestalija je duodenalna atrezija i čini 67% slučajeva, Hirschsprungova bolest 14%, a ostatak čine anorektalne malformacije te ezofagealna atrezija (24).

Od ostalih anomalija, muskuloskeletne čine 5% , urogenitalne 4% i respiratorne 2%. Manje učestale anomalije su sindaktilija, polidaktilija, rascjepi usne i nepca, hipospadija i dijafragmalne hernije (24).

Sindrom Down je jedan od najčešćih uzroka mentalne retardacije i pridonosi 30% slučajeva umjerene do jako izražene umne zaostalosti. Karakteriziran je usporenim razvojem, deficitom jezične ekspresije i memorije te drugim kognitivnim poremećajima (25).

1.4.3. Komorbiditeti

Od najranije dobi, djeca sa sindromom Down sklonija su hospitalizacijama zbog brojnih komorbiditetnih stanja od opće populacije. Brojne studije ukazuju da su glavni uzroci tome malformacije, bolesti dišnog sustava te bolesti živčanog i senzornog sustava, kao i da su osobe s pridruženim srčanim anomalijama sklonije potrebitosti zdravstvene njege od onih bez srčanih anomalija (26).

Među bolestima središnjeg živčanog i osjetilnog sustava učestala je opstruktivna apneja u spavanju kao i demencija koja se pojavljuje ranije i učestalije nego u zdrave populacije. Epilepsija se pojavljuje bimodalno, u male djece kao prisutnost infantilnih spazama, a kod odraslih iznad 30 godina. Od senzornih organa najčešće je zahvaćeno oko, a gubitak sluha nastupa vrlo brzo po rođenju i pogađa od jedne do dvije trećine svih osoba sa sindromom Down (27).

Novorođenčad i djeca sa sindromom Down se mogu prezentirati s brojnim hematološkim poremećajima. Postoji gotovo jedinstvena predispozicija i bliska povezanost s prolaznom mijeloproliferativnom bolešću, neonatalnim preleukemijskim sindromom. Također, postoji 40 puta povećan rizik za razvoj akutne limfoblastične leukemije te 150 puta povećan rizik za razvoj akutne mijeloične leukemije u djece mlađe od 5 godina (28).

Široki raspon respiratornih bolesti može biti prisutan kod sindroma Down, primarno zbog respiratornog sustava ili sekundarno zbog poremećaja drugih organa s utjecajem na dišni sustav. Kongenitalne abnormalnosti poput laringomalacije i traheomalacije te abnormalna funkcija cilija čini ih osjetljivijima na infekcije i ozljede te dovodi do učestalih i ozbiljnijih upala gornjeg i donjeg dijela dišnog sustava (29).

Postoji povećana prevalencija hipotireoidizma među djecom sa sindromom Down, koja se kreće od 3 do 52%. Spektr bolesti štitne žlijezde obuhvaća kongenitalni hipotireoidizam, primarni hipotireoidizam, autoimuni tiroiditis te se detektira mjerenjem TSH i slobodnim T4 počevši već s neonatalnim probirom (30).

Osim nabrojenih, postoji sklonost debljini, šećernoj bolesti, celijakiji, juvenilnom idiopatskom artritisu te brojnim kožnim promjenama poput palmoplantarne hiperkeratoze i seboroičnog dermatitisa (21,27,30).

1.5. Karakteristike rasta djece sa sindromom Down

1.5.1. Prenatalni rast

Fetusi sa sindromom Down pokazuju zaostajanje u razvoju već tijekom intrauterinog života. Nalazi ultrazvučne biometrije pokazuju kako su izražena odstupanja u opsegu glave (engl. *head circumference, HC*) i u duljini femura (engl. *femur length, FL*), koji su manji od onih kod zdravih fetusa tijekom cijelog trajanja gestacije. Razlike postoje također i u biparijetalnom dijametri (engl. *biparietal diameter, BPD*), manjem u drugom dijelu gestacije, u suprotnosti s opsegom trbuha (engl. *abdominal circumference, AC*) koji je od 29. tjedna gestacije veći nego u zdrave populacije (31).

Središnja gestacijska dob rađanja djeca sa sindromom Down je 38. tjedana. Istraženo je kako do 38. tjedna gestacije nema velike razlike u masi u odnosu na nezahvaćene fetuse, ali nakon 38. tjedna dolazi do značajnog usporenja prirasta mase kod zahvaćenih fetusa (32).

1.5.2. Novorođenački rast

Za procjenu rasta koristimo se antropometrijskim mjerama: porođajnom masom, porođajnom duljinom i opsegom glave. Prepoznatost promjena antropometrijskih mjera može pomoći u liječenju i vođenju medicinske skrbi te određivanju ugroženosti djece zahvaćene ovim promjenama (8,33). Novorođenčad sa sindromom Down se rađa sa sniženom porođajnom težinom i smanjenim opsegom glave (34).

Novorođenčad s vrlo malom težinom pri rođenju, imaju 24 puta veći rizik smrti u novorođenačkom razdoblju u usporedbi s onima s normalnom težinom pri rođenju. Kao

značajni čimbenik koji povećava rizik od novorođenačke smrti, prepoznate su srčane malformacije (35).

1.5.3. Rast u dječjoj dobi i pubertetu

Djeca sa sindromom Down imaju kraće udove od druge djece što rezultira drugačijom raspodjelom težine na visinu i povećanju indeksa tjelesne mase (eng. *Body Mass Index, BMI*). Također su sklonija debljini (36). Uočeno je da osobe sa sindromom Down ulaze u pubertet znatno ranije te imaju slabije izražen zamah rasta što pridonosi smanjenoj krajnjoj visini. Djevojčice dosežu svoju krajnju visinu u 15. godini, a dječaci u 16. godini (37).

1.6. Procjena rasta

1.6.1. Fetalno razdoblje

Tijekom fetalnog razdoblja najznačajnija za procjenu rasta je ultrazvučna biometrija. Među najpouzdanijim metodama je Hadlock A formula koja se koristi opsegom glave (*HC*), opsegom trbuha (*AC*) i duljinom femura (*FL*), kako bi se procijenila masa fetusa. Upravo kombinacija sva tri parametra dovodi do najveće točnosti rezultata u procjeni fetalnog rasta, no i unatoč tome, čak i mala promjena jednog parametra može utjecati na pogrešnu dijagnozu na temelju krivo izračunate mase. Ultrazvučno izračunata masa fetusa, ispod 10. centile očekivanih vrijednosti za gestacijsku dob, koristi se u predviđanju suboptimalnog rasta (38,39).

1.6.2. Porođajna masa, duljina i opseg glave

Porođajna masa je uz porođajnu duljinu i opseg glave, jedna od osnovnih antropometrijskih mjera po kojima se procjenjuje rast novorođenčeta. Porođajna masa je prva masa novorođenčeta izmjerena unutar prvog sata nakon porođaja, prije pojave postnatalnog gubitka na tjelesnoj masi. Temeljem vrijednosti porođajne mase u odnosu na očekivanu 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*), kada je masa između 10. i 90. centile očekivane vrijednosti za gestacijsku dob
- velika za gestacijsku dob (engl. *large for gestational age, LGA*), kada je masa iznad 90. centile očekivane vrijednosti za gestacijsku dob (40–42).

Raspon normalne mase novorođenčeta rođenog u terminu iznosi 2500 – 4000 g. Novorođenčad ispod vrijednosti od 2500 g spada pod malenu (43), a iznad 4000 g pod makrosomnu ili veliku novorođenčad (44). Novorođenčad porođajne mase manje od 2500 g dijeli se u tri skupine: niske porođajne mase (1500 – 2499 g), vrlo niske porođajne mase (1000 – 1499 g) i osobito niske porođajne mase (500 – 999 g) (43).

Niska porođajna masa pokazatelj je zdravlja majki, prehrane, ekonomskog statusa i zdravstvenog sustava. Porođajna masa ispod 2500 g povećava rizik od kroničnih bolesti, poput kardiovaskularnih i šećerne bolesti te je povezana s neurološkim invaliditetima i poremećajima u razvoju govora (43).

Mjerenje porođajne duljine izvodi se neposredno nakon rođenja ili unutar prvih 48–72 sata, pri čemu se mjeri udaljenost tjeme-peta s potpuno ekstenzanim nožicama novorođenčeta. Opseg glave mjeri se frontooccipitalnim promjerom, plastičnom vrpcom (45).

Evaluacija parametara rasta prilikom rođenja se poduzima zbog identifikacije novorođenčadi koja su intrauterino bila izložena nepodobnom okolišu i time zaostala u rastu i razvoju. Ovi parametri rasta, porođajna masa, duljina i opseg glave povezani su sa spolom djeteta, gestacijskom dobi pri rođenju i paritetom majke (45).

1.7. Intrauterini zastoj rasta

Intrauterini zastoj u rastu (engl. *Intrauterine growth restriction, IUGR*) definiran je kao stopa fetalnog rasta koja je niža od normale gledajući potpuni potencijal rasta i očekivani uzorak rasta određenog fetusa s obzirom na rasu i spol te je obično rezultat prirođeno smanjenog potencijala rasta zbog mnogobrojnih štetnih učinaka (46).

Iako se u literaturi često spominju kao sinonimi, termini *SGA* (maleni za gestacijsku dob) i *IUGR* imaju neke razlike. *SGA* po definiciji uključuje novorođenčad ispod 10. centile,

temeljeno samo na porođajnoj masi s obzirom na gestacijsku dob, bez uzimanja u obzir intrauterinog rasta i fizičkih značajki pri rođenju. *IUGR* se po definiciji primjenjuje za novorođenčad koja je rođena s kliničkim obilježjima malnutricije i zaostajanjem u rastu tijekom života u maternici (46).

Incidencija *IUGR* se razlikuje među zemljama, populacijama i rasama, a učestalija je pojava među nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju. Također se povećava učestalost *IUGR* što je manja gestacijska dob pri rođenju.

Uzroci *IUGR* mogu biti maternalni, placentarni, fetalni, genetski ili kombinacija ovih čimbenika. S majčine strane uzroci su mnogobrojni: dob ispod 16 ili iznad 35 godina, niski socioekonomski status, etnicitet i rasa, zlouporaba droga, lijekovi, infekcije u trudnoći te brojna zdravstvena stanja majke. Placentarni uzroci mogu biti bilo kakav nesklad ponude hranjivih tvari i potreba fetusa poput abnormalne uteroplacentarne vaskularizacije, smanjene težine placente te različitih poremećaja građe i funkcije placente. Među fetalnim uzrocima značajne su kromosomske anomalije (trisomije 13, 18, 21), genetički poremećaji, kongenitalne anomalije i infekcije te metaboličke bolesti. Uloga raznih maternalnih, fetalnih i placentarnih genskih polimorfizama ima veliku ulogu u genetskim uzrocima *IUGR* (41,47).

Dijagnoza *IUGR* se postavlja na temelju pouzdano i točno izračunatog termina, identifikacije rizičnih faktora oslanjajući se na povijest bolesti, seroloških testiranja u slučaju mogućnosti virusne bolesti te ultrazvučnih tehnika koje igraju veliku ulogu u dijagnostici. Najčešće se koristi metoda Dopplera arterija. U prvom tromjesečju Doppler *arteriae uterinae* koristi se kao probir i procjena rizika od intrauterinog zastoja u rastu, a poslije *arteriae umbilicalis* u drugom tromjesečju kod visokorizičnih trudnoća kao metoda praćenja razvoja zaostajanja u rastu (47).

1.7.1. Simetrični i asimetrični intrauterini zastoj rasta

Fetalni rast započinje ubrzo nakon oplodnje početnim intenzivnim dijeljenjem stanica i nastajanjem fetalnih tkiva i organa te traje do 16. tjedna gestacije i taj tip staničnog rasta nazivamo hiperplastičnim. Period od 16. do 32. tjedna karakterizira zajedničko djelovanje hiperplazije i hipertrofije. Nakon nekog vremena, hiperplazija se zaustavlja, a potpuno je zamjenjuje hipertrofija, odnosno povećanje veličine stanica, koja sada prevladava u fetalnom rastu od približno 32. tjedna (47,48).

Intrauterini zastoj rasta se klasificira u tri skupine: simetrični, asimetrični i miješani (46). Razliku između skupina čini trenutak u kojem je nastalo štetno djelovanje, odnosno o kojem se tipu staničnog rasta radilo u tom trenutku. Simetrični tip zastoja u rastu nastaje djelovanjem nokse tijekom hiperplastičnog staničnog rasta i karakterizira ga ravnomjerno smanjenje svih mjera fetalne ultrazvučne biometrije (*HC, FL, BPD, AC*) te jednoliko smanjenje svih organa, među kojima i mozga. Asimetrični tip nastaje poremećajem tijekom hipertrofičnog rasta i rezultira nedostatnom dopremom hranjivih tvari i kisika što uvjetuje autoregulacijsko preusmjeravanje krvi u vitalno važne organe. Time dolazi do nesklada u veličini i zrelosti organa, pritom je normalna težina mozga neskladna u odnosu na neke solidne visceralne organe poput jetre (48,49). Asimetrični uzorak općenito je znatno učestalija pojava od simetričnog uzorka, utvrđeno pri postmortalnim obdukcijama mrtvorodenih fetusa s intrauterinim zastojem rasta. Iako su najčešći uzroci simetričnog rasta kromosomske abnormalnosti i kronične infekcije, češće se pronalazi asimetričan rast kod ovih promjena što se tumači poremećenim razvojem placente u sklopu osnovne bolesti (49).

1.7.2. Posljedice intrauterinog zastoja rasta

Intrauterini zastoj rasta značajno povećava rizik komorbiditeta i mortaliteta novorođenčadi koji je obrnuto proporcionalan porođajnoj masi, a izrazito se povećava s njenim padom ispod 5. centile (48,50). Po rođenju su skloni komplikacijama poput hipotermije, hipoglikemije kao i hiperglikemije, hiperbilirubinemije, mekonijске aspiracije i perzistentne pulmonalne hipertenzije. Nekrotizirajući enterokolitis, respiratorni distress sindrom i novorođenačka smrt naročito se pojavljuju kod novorođenčad osobito niske i vrlo niske porođajne mase (46,51). Dugoročne komplikacije odražavaju se u dječjoj, ali i u odrasloj dobi. Intrauterini zastoj rasta nadoknađuje se ubrzanim postnatalnim rastom i dobivanjem na težini osobito prve dvije godine života, čime se pogoršavaju učinci oštećenog prenatalnog rasta (50). Tijekom djetinjstva povećan je rizik razvoja cerebralne paralize, oštećenja neurološkog razvoja, niskog rasta i metaboličkog sindroma (39).

Odrasle osobe koje su intrauterino imale zastoj rasta sklonije su razvoju hipertenzije, šećerne bolesti, pretilosti, metaboličkog sindroma, bolesti koronarnih arterija i moždanom udaru (47,50).

1.7.3. Povezanost sindroma Down s intrauterinim zastojem rasta

Kromosomske abnormalnosti povezane su sa smanjenom porođajnom masom i intrauterinim zastojem u rastu. Među njima, sindrom Down prema nekim studijama čini 0,26% svih novorođenčadi s vrlo niskom porođajnom masom i dvostruko češće se pojavljuje zastoj u rastu nego kod zdrave novorođenčadi (52). Prema studiji iz 2017., kod 17,5% trudnoća zahvaćenih trisomijom 21 dijagnosticiran je intrauterini zastoj rasta. Ista studija upozorava na mogućnost korelacije između promijenjenih vrijednosti fetoplacentarnih proteina vezanih uz sindrom Down i abnormalnih rezultata Dopplerske dijagnostike s *IUGR* (53). *IUGR* može biti posljedica prisutnosti kongenitalnih srčanih mana ili zbog kombinacije fetalnih odnosno genetičkih uzroka i nepodobne placentacije. Barem djelomično, intrauterini zastoj rasta nastaje zbog abnormalnosti placente i uterinih arterija koje postaju izraženije s povećanjem gestacijske dobi (54).

1.8. Percentilne krivulje

Percentilne krivulje ili krivulje rasta, pokazatelj su zdravstvenog i nutritivnog statusa pojedinca i populacije te se koriste u različitim dobnim skupinama u svrhu praćenja obrasca rasta. Krivulje korištene pri rođenju slikovito prikazuju rast novorođenčeta koristeći se koordinatnim sustavom u kojemu se na apscisi nalazi dob, a na ordinati antropometrijska mjera koju pratimo. Antropometrijske mjere korištene u krivuljama rasta za novorođenčad su najčešće porođajna masa, porođajna duljina i opseg glave. Najčešće upotrebljavane su središnja 50. centila te rubne percentile, 5., 10. te 90. i 95., koje služe za detekciju ekstremnih vrijednosti. Postoji i varijanta korištenja tabličnog prikaza percentilnih vrijednosti (37,55,56).

Standardne krivulje rasta koje prate djecu od dana rođenja, tijekom cijelog djetinjstva do 18. godine, najčešće u izradi samih krivulja ne uključuju prijevremeno rođenu djecu, odnosno ne uzimaju u obzir novorođenčad rođenu prije 37. tjedna gestacije. Uključivanje novorođenčadi rođene prije termina u navedene krivulje dovodi do snižavanja normi korištenih u detekciji zaostajanja u rastu što rezultira visokom stopom neispravne klasifikacije novorođenčadi s *IUGR*. Zbog toga postoje krivulje rasta za prijevremeno rođenu djecu koje na apscisi prikazuju gestacijsku dob pri rođenju, a započinju 22. tjednom gestacije (57,58).

Od prve prezentacije krivulja rasta krajem 18. stoljeća koje su pripadale De Montbeillardu i zatim Georgeu Buffonu, koji je svoje podatke publicirao u *Histoire Naturelle*,

došlo je do velikog napretka u izradi i razumijevanju istih (55). Najveća prekretnica bila je objava percentilnih krivulja Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2006. godine i koje su prihvaćene u svakodnevnoj uporabi u svijetu (56). Mnoge su zemlje izradile vlastite krivulje upravo na temelju SZO krivulja, prilagođene vlastitoj naciji (55).

1.8.1. Percentilne krivulje specifične za sindrom Down

Poznato je da djeca sa sindromom Down imaju različit obrazac rasta od opće populacije. Za njih su potrebne specifične krivulje kako bi se što preciznije odredila ugrožena novorođenčad te kako bi se uočile promjene rasta i detektiralo dodatne komorbiditete koji mogu utjecati na rast i cjelokupno zdravlje. Unatoč nekoliko dostupnih krivulja različitih zemalja za dječju dob, vrlo je malo podataka objavljeno o novorođenačkoj dobi. Pri rođenju, novorođenčad sa sindromom Down, u odnosu na opću populaciju, ima smanjenu duljinu, smanjen opseg glave te smanjenu masu. Povrh toga, mnoga novorođenčad rođena je prijevremeno i sa smanjenom porođajnom masom. Pronađeno je da se s razvojem gestacije pri kraju trudnoće mijenja distribucija svih mjera. Porođajna masa kod rođenih s 35-39 gestacijskih tjedana bila je približna 50. centili vrijednosti za opću populaciju, dok je s 41. tjednom gestacije bila bliže 10. centili. Jednaka pojava zabilježena je i kod porođajne duljine sa stagnacijom u 40. tjednu gestacije te kod opsega glave iza 39. tjedna gestacije za dječake (37,54,59).

1.8.2. Hrvatske percentilne krivulje

U Hrvatskim rodilištima do sada su napravljene četiri krivulje fetalnog rasta. Najstarija je ona Dražančić, Pevec Stupar i Kern iz Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a u Zagrebu iz 1982. godine. Druga po redoslijedu je krivulja rasta Ivane Kolčić i sur., koja obuhvaća djecu rođila iz iste Klinike, rođenih 2001. godine, kojima su dodana nedonošćad (28–36 tjedana) iz 2000., 2002. i 2003. godine. Treća po redoslijedu je krivulja Roje i sur. iz 2005. godine, koja analizira podatke iz Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Split. Ova studija koristi postojeće referentne vrijednosti iz područja Zagreba te ih uspoređuje s novim referentnim vrijednostima za splitsko područje i pronalazi statistički različitu distribuciju fetalnog rasta (hipotrofičnost, eutrofičnost i hipertrofičnost) u ukupnoj populaciji, na temelju čega zaključuje o potrebi izrade vlastitih standarda za svaku instituciju ili zajednicu zbog što

preciznije detekcije poremećaja fetalnog rasta. Četvrta po redu je krivulja Igora Prpića i sur. iz 2007. godine koja pokriva područje Rijeke. Za sindrom Down Hrvatska nema vlastitih krivulja, pa tako ni za novorođenački period (60).

1.8.3. Percentilne krivulje prilagođene antropometrijskim razlikama populacija

Premda postoje već spomenute krivulje rasta SZO iz 2006. (56) koje su postale standard, pokušalo se razviti multinacionalne krivulje koje bi odgovarale globalnoj primjeni. Na osnovu toga INTERGROWTH-21st projekt je 2014. nadopunio krivulje SZO i ustanovio nove internacionalne antropometrijske standarde procjene rasta novorođenčadi, konstruirane na temelju osam različitih urbanih populacija kako bi omogućile usporedbu među multietničkim stanovništvom (61). Studija iz 2018. uspoređuje različite internacionalne krivulje i smatra da za što preciznije određivanje ishoda trudnoće i detekcije *SGA* i *LGA* fetusa treba koristiti prilagođene krivulje koje uzimaju u obzir etnicitet majke, težinu, visinu i paritet (62). Mnoge države napravile su vlastite krivulje zbog postojanja razlike genetičkih i okolišnih faktora koji utječu na rast. Razlike postoje među državama, ali i unutar samih država ovisno o geografskoj raspodjeli, etničkoj pripadnosti i zdravstvenom statusu populacije (56).

Prema studiji iz 2011. koja je uspoređivala nacionalne krivulje flamanske regije s onima SZO, pronađen je značajni otklon u omjeru belgijske i norveške djece koja su prema krivuljama Svjetske zdravstvene organizacije smještena izvan normalnih limita za duljinu, visinu, BMI i opseg glave. Broj djece koja su se našla ispod $-2SD$ je niži od očekivanog, a broj djece iznad $+2SD$ značajno viši od očekivanog, za sve gledane mjere, a posebno za opseg glave. Stoga, primjena SZO krivulja može imati neželjene kliničke posljedice te je primjerenija upotreba lokalnih krivulja rasta koje uključuju antropometrijske varijacije populacija (63).

Također je važno naglasiti da Hrvati iz Dalmacije i dinarskog područja pripadaju samom vrhu Europe sudeći po visini populacije, posebice gledano po adolescentima (64). Francuska studija koja je uspoređivala muške adolescente s područja Dalmacije s ostatkom Europe smjestila ih je na vodeće mjesto po visini ispred, do sada smatranih najvišima, adolescenata Crne Gore, Nizozemske, Danske i Norveške. Procjena visine stanovnika ovog dijela Hrvatske bila je $185,6 \pm 6,84$ cm, dok je za Nizozemce bila $184 \pm 7,3$ cm (65).

Varijacije postoje i unutar same Hrvatske, a primjer je 3 cm razlike u visini između srednjoškolaca u Istri i Dalmaciji (64).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Ciljevi istraživanja

Cilj ovog istraživanja je ukazati na moguće nepreciznosti procjene intrauterinog zastoja rasta novorođenčadi sa sindromom Down ukoliko se koriste percentilne krivulje nestandardizirane za hrvatsku populaciju novorođenčadi sa sindromom Down te usporediti percentilne krivulje različitih zemalja.

2.2. Hipoteza istraživanja

Percentilne krivulje za sindrom Down, razvijene u vrlo malo država, nemaju jednaku povezanost za porođajnu duljinu, porođajnu masu i opseg glave hrvatske novorođenčadi.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

Ovo istraživanje dio je prospektivne randomizirane kliničke studije provedeno na uzorku novorođenčadi s potvrđenom dijagnozom sindroma Down koji su rođeni u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split, u razdoblju od 1990. do 2015. godine. Prikupljeni su podatci o spolu, gestacijskoj dobi, porođajnoj masi, porođajnoj duljini i opsegu glave za 108 novorođenčadi. Među njima, bilo je 51 žensko novorođenče te 57 muške novorođenčadi.

Kriteriji uključenja: Sva djeca sa sindromom Down koja su u povijesti bolesti imala zabilježene vrijednosti porođajne mase, porođajne duljine i opsega glave na datum rođenja

Kriteriji isključenja: Djeca sa sindromom Down čije su vrijednosti porođajne mase, porođajne duljine i opsega glave zabilježene nakon prvog dana rođenja zbog vitalne ugroženosti

3.2. Mjesto studije

Istraživanje je provedeno na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split.

3.3. Metode obrade i prikupljanja podataka

3.3.1. Primarna mjera ishoda

Primarna mjera ishoda bila je da su nizozemske krivulje najbliže hrvatskoj novorođenčadi zbog antropometrijskih sličnosti s hrvatskom populacijom.

3.3.2. Sekundarna mjera ishoda

Sekundarna mjera ishoda bila je da nećemo puno pogriješiti korištenjem percentilnih krivulja najbliže podudarnosti.

3.3.3. Statistička obrada podataka

Prikupljeni podatci uneseni su u programske pakete Microsoft Office za obradbu teksta te Microsoft Excel za izradbu tabličnog prikaza relativnog rizika (RR), omjera izgleda (OR) te 95% intervala pouzdanosti (CI). RR predstavlja mjeru višestrukog rizika od ishoda u jednoj

skupini u usporedbi s drugom skupinom, a izražava se kao omjer rizika u kohortnim studijama i kliničkim ispitivanjima. OR predstavlja procjenu izgleda za određeni događaj ili ishod jednaki kod obje skupine ispitanika.

Diskriminantna analiza je varijacija analize mnogostruke linearne regresije za predviđanje učestalosti ili neučestalosti nekog događaja. Na račun nenumeričke prirode prediktivna diskriminantna analiza se koristi kao vrsta regresijske funkcije koja se obično izvodi na takav način da pozitivne vrijednosti funkcije odgovaraju "učestalosti", a negativne vrijednosti "neučestalosti." Diskriminantna analiza je statistička metoda koja se koristi se kako bi se vidjelo koliko korištene mjere dobro razlikuju dvije grupe te predviđa u koju će od dviju ili više grupa vjerojatnije pasti objekt. Kanoničkom korelacijskom analizom utvrđuje se povezanost dvaju skupova varijabli. Jedna varijabla sačinjava nezavisne ili prediktorske, a druga zavisne ili kriterijske varijable. Prema tome, kanonička korelacijska analiza omogućava statističku analizu u istraživačkim projektima u kojima se objekt mjeri na dva niza varijabli, a istraživač želi znati u kakvom su odnosu ta dva niza. Dakle, kanonička korelacijska analiza je mjerilo jačine povezanosti između dva seta varijabli. U kanoničkoj korelacijskoj analizi izračunavaju se parovi linearnih funkcija varijabli uz uvjet da njihova povezanost bude maksimalna: $R = \max$, odnosno $R = 1$ (66). Za diskriminantnu analizu korišten je statistički paket za socijalne znanosti (SPSS, verzija 24.0, IBM Corp, Armonk, NY, USA).

3.3.4. Etička načela

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podaci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964. – 2013.). Pristupnica i njen mentor uputili su zamolbu Etičkom povjerenstvu KBC-a Split za odobrenje provedbe naslovnog istraživanja, koje je studiju odobrilo rješenjem br. 500-03/20-01/09.

3.4. Opis istraživanja

Promatrane varijable:

- spol
- gestacijska dob (GD)

- porođajna masa (u gramima; u centilnim vrijednostima za GD i spol za djecu sa sindromom Down)
- porođajna duljina (u centimetrima; u centilnim vrijednostima za GD i spol za djecu sa sindromom Down)
- opseg glave pri rođenju (u centimetrima; u centilnim vrijednostima za GD i spol za djecu sa sindromom Down)

Podatci o spolu, gestacijskoj dobi i antropometrijskim mjerama novorođenčadi analizirani su i unijeti u bazu podataka. Potom su razvrstani po percentilnim krivuljama specifičnim za sindrom Down prema porođajnoj masi, duljini i opsegu glave.

Korišteno je šest setova različitih krivulja rasta:

1. Percentilne krivulje prema studiji Hoffmana i suradnika iz 2016. koje se temelje na rezultatima istraživanja porođajne mase, porođajne duljine i opsega glave u odnosu na GD za djecu sa sindromom Down u Njemačkoj (67)
2. Percentilne krivulje prema studiji Morrisa i suradnika iz 2015. koje se temelje na rezultatima istraživanja porođajne mase u odnosu na GD za djecu sa sindromom Down u Engleskoj i Walesu (35)
3. Percentilne krivulje prema studiji Boghossiana i suradnika iz 2012. koje se temelje na rezultatima istraživanja porođajne mase i opsega glave u odnosu na GD za djecu sa sindromom Down u SAD-u (33)
4. Percentilne krivulje prema studiji Myrelida i suradnika iz 2002. koje se temelje na rezultatima istraživanja mase, duljine i opsega glave za djecu sa sindromom Down u Švedskoj od rođenja do 18 godine života (37)
5. Percentilne krivulje prema TNO studiji iz 2010. koje se temelje na rezultatima istraživanja mase, duljine i opsega glave za djecu sa sindromom Down u Nizozemskoj od rođenja do 18 godine života (68)
6. Percentilne krivulje prema studiji Tuysuza i suradnika iz 2012. koje se temelje na rezultatima istraživanja mase, duljine i opsega glave za djecu sa sindromom Down u Turskoj od rođenja do 18 godine života (69)

Za svaku navedenu krivulju određena je novorođenčad smještena ispod 10. centile i kategorizirana kao malena za gestacijsku dob (*SGA*). Također su podijeljeni u skupine prematurusa (<37. tjedna gestacije) i terminski rođene djece (>37. tjedna gestacije).

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

4. REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo 108 novorođenčadi sa sindromom Down, rođenih u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split u vremenskom periodu od 1990. do 2015. godine. Među ispitanicima su 51 djevojčica i 57 dječaka. Od toga 28 novorođenčadi su prematurusi, a 80 terminski rođeni.

Diskriminativna analiza korištena je kako bismo vidjeli jesu li primjereno raspoređene skupine prematurusa i terminski rođene djece s obzirom na antropometrijske mjere porođajne mase, porođajne duljine i opsega glave.

Tablica 1. Prenatalne percentilne krivulje

Prenatalne percentilne krivulje		Njemačka				Engleska-Wal	VON	
		RR/OR	PT	PD	OG	PT	PT	OG
Spol	M N = 51	RR	0,559	0,745	0,745	0,373	0,745	1,118
		RR CI	0,107 – 2,925	0,223 – 2,492	0,223 – 2,492	0,107 – 1,303	0,285 – 1,949	0,343 – 3,641
		OR	0,541	0,723	0,723	0,333	0,711	1,13
		OR CI	-1,2 – 2,282	-0,603 – 2,049	-0,603 – 2,049	-1,034 – 1,7	-0,399 – 1,821	-0,172 – 2,432
	Ž N = 57	RR	1,789	1,342	1,342	2,684	1,342	0,895
		RR CI	0,342 – 9,36	0,401 – 4,489	0,401 – 4,489	0,768 – 9,376	0,513 – 3,51	0,275 – 2,915
		OR	1,849	1,382	1,382	3	1,406	0,885
		OR CI	0,108 – 3,59	0,056 – 2,708	0,056 – 2,708	1,633 – 4,367	0,296 – 2,516	-0,417 – 2,187
Gestacijska dob	Prematurus N = 28	RR	2,857	1,905	1,905	1,429	1,039	1,224
		RR CI	0,612 – 13,345	0,58 – 6,26	0,58 – 6,26	0,466 – 4,382	0,36 – 3	0,34 – 4,412
		OR	3,08	2,056	2,056	1,5	1,045	1,251
	Terminska N = 80	OR CI	1,417 – 4,743	0,71 – 3,402	0,71 – 3,402	0,214 – 2,786	-0,19 – 2,28	-0,176 – 2,678
		RR	0,35	0,525	0,525	0,7	0,963	0,817
		RR CI	0,075 – 1,635	0,16 – 1,725	0,16 – 1,725	0,228 – 2,146	0,334 – 2,781	0,227 – 2,945
		OR	0,325	0,486	0,486	0,667	0,957	0,799
		OR CI	-1,338 – 1,988	-0,86 – 1,832	-0,86 – 1,832	-0,619 – 1,953	-0,278 – 2,192	-0,628 – 2,226

Tablica 2. Natalne percentilne krivulje

Natalne percentilne krivulje		Švedska				Nizozemska			Turska		
		RR/OR	PT	PD	OG	PT	PD	OG	PT	PD	OG
Spol	M N = 51	RR	3,912	0,559	0,931	1,176	1,361	0,99	0,718	1,987	1,304
		RR CI	1,376 – 11,124	0,179 – 1,747	0,302 – 2,868	0,712 – 1,942	0,911 – 2,034	0,732 – 1,338	0,34 – 1,516	0,963 – 4,099	0,788 – 2,158
		OR	5,014	0,521	0,924	1,29	1,8	0,974	0,658	2,438	1,517
		OR CI	3,826 – 6,202	-0,744 – 1,786	-0,328 – 2,176	0,503 – 2,077	1,036 – 2,564	0,199 – 1,749	-0,281 – 1,597	1,512 – 3,364	0,728 – 2,306
	Ž N = 57	RR	0,256	1,789	1,074	0,85	0,735	1,01	1,392	0,503	0,767
		RR CI	0,09 – 0,728	0,573 – 5,59	0,349 – 3,309	0,515 – 1,404	0,492 – 1,099	0,747 – 1,366	0,659 – 2,939	0,244 – 1,038	0,464 – 1,269
		OR	0,199	1,918	1,082	0,775	0,556	1,026	1,519	0,41	0,659
		OR CI	-0,989 – 1,387	0,653 – 3,183	-0,17 – 2,334	-0,012 – 1,562	-0,208 – 1,32	0,251 – 1,801	0,58 – 2,458	-0,516 – 1,336	-0,13 – 1,448
Gestacijska dob	Prematurus N = 28	RR	5,714	5,714	3,429	3,697	2,347	1,633	5,357	3,636	2,714
		RR CI	2,369 – 13,782	1,864 – 17,52	1,135 – 10,364	2,324 – 5,88	1,662 – 3,314	1,262 – 2,113	2,55 – 11,254	1,875 – 7,05	1,718 – 4,287
		OR	9,25	7,6	4,091	13,588	8,543	5,429	10,385	6,273	6,333
	Terminska N = 80	OR CI	8,131 – 10,369	6,303 – 8,897	2,813 – 5,369	12,538 – 14,638	7,472 – 9,614	4,283 – 6,575	9,343 – 11,427	5,296 – 7,25	5,392 – 7,274
		RR	0,175	0,175	0,292	0,27	0,426	0,613	0,187	0,275	0,368
		RR CI	0,073 – 0,422	0,057 – 0,537	0,097 – 0,883	0,17 – 0,429	0,302 – 0,601	0,474 – 0,793	0,089 – 0,393	0,142 – 0,533	0,233 – 0,581
		OR	0,108	0,132	0,244	0,074	0,117	0,184	0,096	0,159	0,158
		OR CI	-1,011 – 1,227	-1,165 – 1,429	-1,034 – 1,522	-0,976 – 1,124	-0,954 – 1,188	-0,962 – 1,33	-0,946 – 1,138	-0,818 – 1,136	-0,783 – 1,099

Promatrajući porođajnu duljinu, korištene su četiri percentilne krivulje, a OR pokazuje da se rezultati prikazani na krivuljama statistički razlikuju: za mušku novorođenčad korištenjem njemačkih krivulja OR 0,723 (95% CI –0,603–2,049), nizozemskih OR 1,8 (95% CI 1,036–2,564), švedskih OR 0,521 (95% CI –0,744–1,786) te turskih OR 2,438 (95% CI 1,512–3,364) (Tablica 1 i 2). Navedeni su podatci muške novorođenčadi s obzirom na njihovu veću ugroženost u odnosu na one ženskog spola, za koje OR vidimo iz Tablice 1 i 2.

Tablica 3. Prikaz klasifikacije po skupinama terminske djece i prematurusa za porođajnu duljinu

Classification Results^a

TJED_GEST_KATEGORIJA			Predicted Group Membership		Total
			Terminska dj.	Prematurusi	
Original	Count	Terminska djeca	71	9	80
		Prematurusi	14	14	28
	%	Terminska djeca	88,8	11,3	100,0
		Prematurusi	50,0	50,0	100,0

a. 78,7% of original grouped cases correctly classified.

Primjenom postupaka diskriminativne analize pokazalo se da krivulje ispravno klasificiraju 78,7% djece te su osjetljivije za terminsku djecu i bolje klasificiraju 88,8% djece rođene na termin, dok 11,3% te djece ne, za razliku od prematurusa gdje je to 50% što govori da su skale generalno neosjetljive na porođajnu duljinu prijevremeno rođenih (Tablica 3).

Tablica 4. Karakteristične vrijednosti funkcije za porođajnu duljinu

Eigenvalues

Function	Eigenvalue	% of Variance	Cumulative %	Canonical Correlation
Premat.	,367 ^a	100,0	100,0	,518

a. First 1 canonical discriminant functions were used in the analysis.

Tablica 5. Wilks' Lambda test

Wilks' Lambda

Test of Function(s)	Wilks' Lambda	Chi-square	df	Sig.
Prematurusi	,732	32,492	4	,000

Kanoničkom korelacijskom analizom (R) utvrđuje se povezanost dvaju skupova varijabli te se izračunavaju parovi linearnih funkcija varijabli uz uvjet da njihova povezanost bude maksimalna: $R = \max (R = 1)$. Ne postoji kanonička korelacija među rezultatima četiri percentilne krivulje s obzirom na vrijednosti porođajne duljine ($R=0,518$, $\chi^2=32,492$, $p<0,000$) (Tablica 4 i 5).

Tablica 6. Snaga korelacije među različitim percentilnim krivuljama za porođajnu duljinu

Structure Matrix		Functions at Group Centroids	
	Function		Function
	Premat.	TJED_GEST_KATEGO RIJA	Prematurusi
NIZOZEMSKA_PD	,751	Terminska	-,355
TURSKA_PD	,671	Prematurusi	1,014
SVEDSKA_PD	,575	Unstandardized canonical discriminant functions evaluated at group means	
NJEMACKA_PD	,170		

Pooled within-groups correlations between discriminating variables and standardized canonical discriminant functions. Variables ordered by absolute size of correlation within function.

U funkciji 1 (prematurusi), nizozemska percentilna krivulja ima najveću snagu korelacije (0,751) s našom populacijom promatrajući porođajnu duljinu (Tablica 6).

Za porođajnu masu korišteno je šest percentilnih krivulja, a OR pokazuje da se rezultati prikazani na krivuljama statistički razlikuju: za mušku novorođenčad korištenjem njemačkih krivulja OR 0,541 (95% CI -1,2–2,282), engleskih OR 0,333 (95% CI -1,034–1,7), američkih OR 0,711 (95% CI -0,399–1,821), nizozemskih OR 1,29 (95% CI 0,503–2,077), švedskih OR 5,014 (95% CI 3,826–6,202) te turskih OR 0,658 (95% CI -0,281–

1,597) (Tablica 1 i 2). Za žensku novorođenčad podatci o porođajnoj masi vidljivi su iz Tablice 1 i 2.

Tablica 7. Prikaz klasifikacije po skupinama terminske djece i prematurusa za porođajnu masu

Classification Results ^a					
TJED GEST KATEGORIJA			Predicted Group Membership		Total
			Terminska dj.	Prematurusi	
Original	Count	Terminska djeca	71	9	80
		Prematurusi	7	21	28
	%	Terminska djeca	88,8	11,3	100,0
		Prematurusi	25,0	75,0	100,0

a. 85,2% of original grouped cases correctly classified.

Primjenom postupaka diskriminativne analize za porođajnu masu pokazalo se da su krivulje ispravno klasificirale 85,2% djece te da su osjetljivije za terminsku djecu i dobro klasificiraju 88,8% djece rođene na termin, dok 11,3% djece ne, za razliku od prematurusa gdje je 75% dobro i 25% netočno klasificirano što govori da su skale generalno neosjetljive na porođajnu masu prijevremeno rođenih (Tablica 7).

Tablica 8. Karakteristične vrijednosti funkcije za porođajnu masu

Eigenvalues				
Function	Eigenvalue	% of Variance	Cumulative %	Canonical Correlation
Prematur.	,869 ^a	100,0	100,0	,682

a. First 1 canonical discriminant functions were used in the analysis.

Tablica 9. Wilks' Lambda test

Wilks' Lambda				
Test of Function(s)	Wilks' Lambda	Chi-square	df	Sig.
Prematurusi	,535	64,409	6	,000

Ne postoji kanonička korelacija među rezultatima šest percentilnih krivulja s obzirom na vrijednosti porođajne mase ($R=0,682$, $\chi^2=64,409$, $p<0,000$) (Tablica 8 i 9).

Tablica 10. Snaga korelacije među različitim percentilnim krivuljama za porođajnu masu

Structure Matrix		Functions at Group	
	Function	Centroids	
	Premat.	TJED_GEST_	Function
		KATEGORIJA	Prematurusi
NIZOZEMSKA_PT	,658	Terminska dj.	-,546
TURSKA_PT	,566	Prematurusi	1,561
SVEDSKA_PT	,490	Unstandardized canonical discriminant functions evaluated at group means	
NJEMACKA_PT	,144		
ENG_WAL_PT	,064		
VON_PT	,007		
Pooled within-groups correlations between discriminating variables and standardized canonical discriminant functions Variables ordered by absolute size of correlation within function.			

U funkciji 1 (prematurusi), nizozemska percentilna krivulja za porođajnu masu ima najveću snagu korelacije (0,658) s našom populacijom (Tablica 10).

Za opseg glave korišteno je pet percentilnih krivulja, a OR pokazuje da se rezultati prikazani na krivuljama statistički razlikuju: za mušku novorođenčad korištenjem njemačkih krivulja OR 0,723 (95% CI -0,603–2,049), američkih OR 1,13 (95% CI -0,172–2,432), nizozemskih OR 0,974 (95% CI 0,199–1,749), švedskih OR 0,924 (95% CI -0,328–2,176) te turskih OR 1,517 (95% CI 0,728–2,306) (Tablica 1 i 2). Kao i kod ostalih mjera, podatci za žensku novorođenčad vidljivi su iz Tablice 1 i 2.

Tablica 11. Prikaz klasifikacije po skupinama terminske djece i prematurusa za opseg glave

Classification Results ^a					
TJED_GEST_KATEGORIJA			Predicted Group Membership		Total
			Terminska dj.	Prematurusi	
Original	Count	Terminska djeca	62	18	80
		Prematurusi	9	19	28
	%	Terminska djeca	77,5	22,5	100,0
		Prematurusi	32,1	67,9	100,0

a. 75,0% of original grouped cases correctly classified.

Primjenom postupaka diskriminativne analize za opseg glave pokazalo se da krivulje ispravno klasificiraju 75% djece te su bolje osjetljive za terminsku djecu i dobro klasificiraju 77,5% djece rođene na termin, dok 22,5% djece ne, za razliku od prematurusa gdje je 67,9% dobro i 32,1% netočno klasificirano što govori da su skale generalno neosjetljive na vrijednosti opsega glave prijevremeno rođenih (Tablica 11).

Tablica 12. Karakteristične vrijednosti funkcije za opseg glave

Eigenvalues				
Function	Eigenvalue	% of Variance	Cumulative %	Canonical Correlation
Prematur.	,290 ^a	100,0	100,0	,474

a. First 1 canonical discriminant functions were used in the analysis.

Tablica 13. Wilks' Lambda test

Wilks' Lambda				
Test of Function(s)	Wilks' Lambda	Chi-square	df	Sig.
Prematurusi	,775	26,321	5	,000

Ne postoji kanonička korelacija među rezultatima pet percentilnih krivulja s obzirom na vrijednosti opsega glave ($R=0,474$, $\chi^2=26,321$, $p<0,000$) (Tablica 12 i 13).

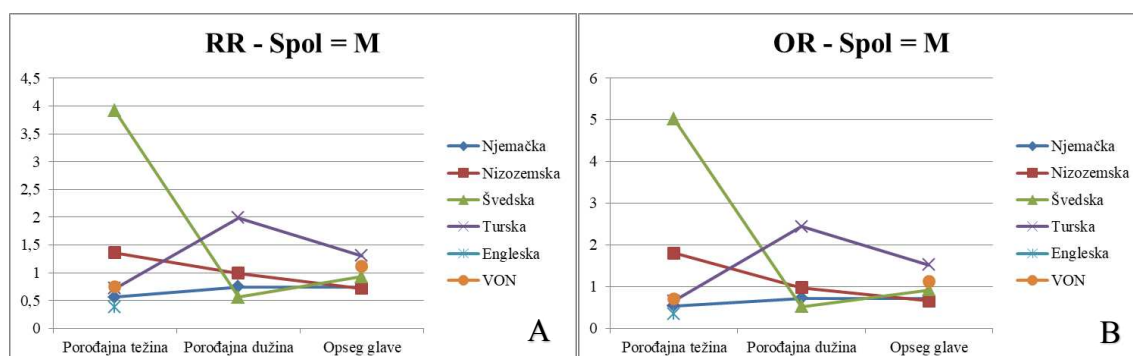
Tablica 14. Snaga korelacije među različitim percentilnim krivuljama za opseg glave

Structure Matrix		Functions at Group Centroids	
	Function		Function
	Prematur.		Premat.
TURSKA_OG	,789	TJED_GEST_KA	
NIZOZEMSKA_OG	,581	TEGORIJA	
SVEDSKA_OG	,419	Terminska dj.	-,315
NJEMACKA_OG	,192	Prematurusi	,901
VON_OG	,055		

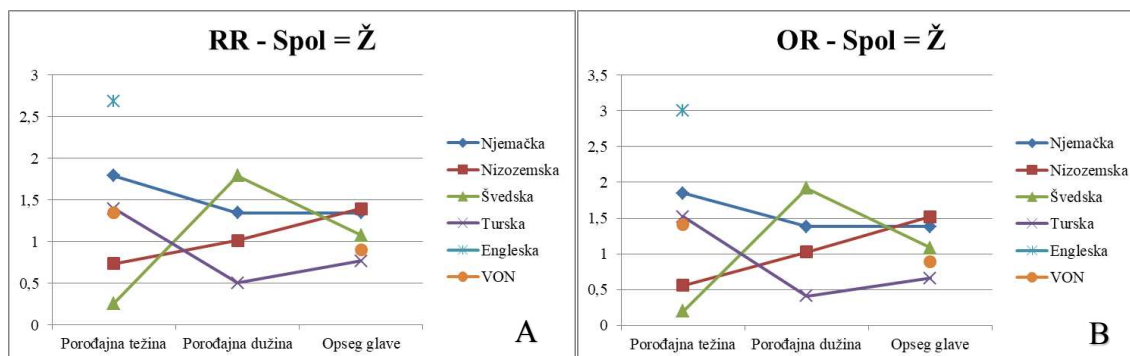
Pooled within-groups correlations between discriminating variables and standardized canonical discriminant functions
Variables ordered by absolute size of correlation within function.

Unstandardized canonical discriminant functions evaluated at group means

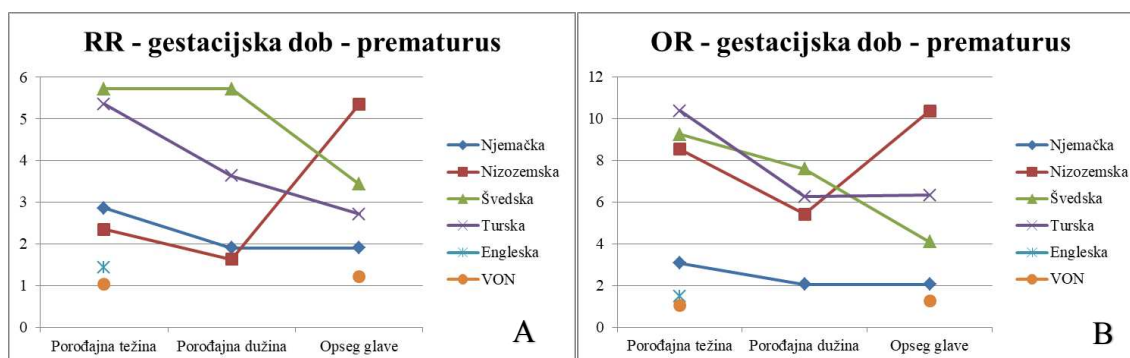
U funkciji 1 (prematurusi), turska percentilna krivulja za opseg glave ima najveću snagu korelacije (0,789) s našom populacijom (Tablica 14).



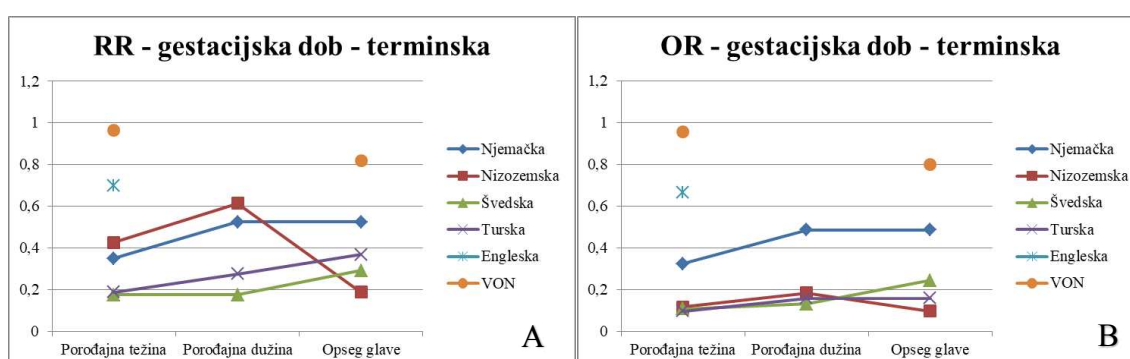
Slika 1. Grafički prikaz odnosa različitih percentilnih krivulja prema porođajnoj masi, porođajnoj duljini i opsegu glave za mušku novorođenčad. Slika 1-A prikazuje relativni rizik za svaku pojedinačnu krivulju označenu vlastitom bojom. Slika 1-B prikazuje omjer izgleda za svaku pojedinačnu krivulju označenu vlastitom bojom naznačenoj na grafu.



Slika 2. Grafički prikaz odnosa različitih percentilnih krivulja prema porođajnoj masi, porođajnoj dužini i opsegu glave za žensku novorođenčad. Slika 2-A prikazuje relativni rizik za svaku pojedinačnu krivulju označenu vlastitom bojom. Slika 2-B prikazuje omjer izgleda za svaku pojedinačnu krivulju označenu vlastitom bojom naznačenoj na grafu.



Slika 3. Grafički prikaz odnosa različitih percentilnih krivulja prema porođajnoj masi, porođajnoj dužini i opsegu glave za prematuruse. Slika 3-A prikazuje relativni rizik za svaku pojedinačnu krivulju označenu vlastitom bojom. Slika 3-B prikazuje omjer izgleda za svaku pojedinačnu krivulju označenu vlastitom bojom naznačenoj na grafu.



Slika 4. Grafički prikaz odnosa različitih percentilnih krivulja prema porođajnoj masi, porođajnoj dužini i opsegu glave za mušku novorođenčad. Slika 4-A prikazuje relativni rizik za svaku pojedinačnu krivulju označenu vlastitom bojom. Slika 4-B prikazuje omjer izgleda za svaku pojedinačnu krivulju označenu vlastitom bojom naznačenoj na grafu.

5. RASPRAVA

Na temelju rezultata diskriminativne analize možemo utvrditi da se primijenjene krivulje statistički značajno razlikuju u porođajnoj masi, porođajnoj duljini, opsegu glave i s obzirom na razvrstavanje prematurusa i terminske djece u kategorije. Korištenjem nepodobnih krivulja dovelo bi zanemarivanja kliničkih i razvojnih potreba ugrožene novorođenčadi sa sindromom Down. Posebna pozornost treba se usmjeriti na prematuruse jer su oni posebno rizična skupina koja je češće pogrešno razvrstana. Osim navedenih rezultata diskriminativne analize, uspoređujući relativni rizik i omjer izgleda s obzirom na dob, spol, porođajnu masu, porođajnu duljinu i opseg glave također smo utvrdili razlike među krivuljama (Tablica 1 i 2, Slika 1-4).

Djeca sa sindromom Down sklona su zaostajanju u rastu, kako u djetinjstvu tako i intrauterino. Također imaju tendenciju prijevremenom rađanju i od velike je važnosti rano uočiti znakove intrauterinog zastoja u rastu kako bismo odredili ugroženu novorođenčad koja zahtjeva intenzivnije kliničko praćenje. U tu svrhu koristimo krivulje rasta specifične za sindrom koje su, osim za sindrom Down, razvijene za različite poremećaje poput Turnerovog sindroma, sindroma Noonan i Prader-Willi sindroma (37). Razlikujemo neonatalne krivulje koje u obzir uzimaju gestacijsku dob pri rođenju i izrazito su korisne kod prematurusa te krivulje rasta za djecu od rođenja do 18. godine života. U ovoj studiji uspoređivali smo percentilne krivulje tako što smo promatrali omjer djece malene za gestacijsku dob (*SGA*) s obzirom na korištene krivulje. Za prag odjeljivanja malenih za gestacijsku dob (*SGA*) od primjerenih za gestacijsku dob (*AGA*) koristili smo 10. centilu kao u većini studija.

Gledajući prenatalne krivulje rasta za djecu sa sindromom Down, vrlo je malo studija koje su promatrale i razvile krivulje prema gestacijskoj dobi za vlastitu populaciju. Upravo zbog visokog postotka prematurusa među novorođenčadi sa sindromom Down, važno je razviti ovakav tip krivulja zbog preciznosti dijagnoze zaostajanja u rastu.

Studija Boghossiana i sur. jedna je od prvih koje su grafički prikazale porođajnu masu i opseg glave novorođenčadi s trisomijama 21, 18 i 13, u odnosu na široki raspon GD. Koristeći veliki uzorak od 5147 novorođenčadi, čiji su podatci prikupljeni iz baze podataka za SAD, prikazali su važnost korištenja specifičnih krivulja za ovu populaciju kako bi se što bolje procijenila porođajna masa i omogućilo bolju klasifikaciju *SGA* novorođenčadi. Također su usporedili svoje krivulje za Down sindrom sa standardnim krivuljama za opću populaciju prijevremeno rođene djece po Fentonu i Lubchencou te zaključili da se omjer *SGA* razlikuje među spomenutim krivuljama i da može dovesti do pogrešne klasifikacije i sukladnih

neprimjerenih kliničkih mjera. Manjkavost ove studije je nedostatak podataka o porođajnoj duljini (33).

Morris i sur. u svojoj studiji koristili su podatke o porođajnoj masi 8825 novorođenčadi sa sindromom Down rođenih u Engleskoj i Walesu kako bi razvili krivulje za porođajnu masu po GD specifične za sindrom i vlastitu populaciju. Pronašli su sličnosti među svojim krivuljama i onima Boghossiana i sur. između medijana porođajne mase koji je u 38. tjednu gestacije za mušku novorođenčad bio 3048 g u toj studiji, u odnosu na svoju u kojoj je bio 2947 g. Također su ih usporedili s UK-SZO krivuljama rasta za opću populaciju i došli do zaključka da je do 38. tjedna gestacije primjereno koristiti UK-SZO krivulje, budući da nema velike razlike medijana porođajne mase, iako postoji mogućnost pogrešne detekcije *SGA* i *LGA* koristeći se tim krivuljama te da se nakon 38. tjedna gestacije mogu pratiti prema britanskim krivuljama za djecu sa sindromom Down iz 2011. godine. Nedostatak ove studije je nepostojanje podataka za opseg glave i porođajnu duljinu novorođenčadi (35).

Studija Hoffmana i sur. prikazala je, na temelju podataka 1304 novorođenčeta, krivulje rasta porođajne mase, duljine i opsega glave po spolu i GD za djecu rođenu u Njemačkoj s dijagnozom sindroma Down. Naglašavaju razlike u obrascima rasta u odnosu na djecu koja nisu oboljela od sindroma Down te razlike u geografskim regijama i etničkim skupinama populacija i potrebnost razvijanja vlastitih krivulja različitih država. Povrh toga, ukazuju na povećanu učestalost prijevremeno rođene djece gestacijske dobi od 32 do 36 tjedana među novorođenčadi sa sindrom Down od opće populacije (67).

Osim prenatalnih krivulja, koriste se i neonatalne krivulje rasta koje prate djecu od rođenja kroz cijeli razvojni period, ovisno o studiji, najčešće do 18. godine života. Dan rođenja gleda se kao nulti dan i početak je same krivulje. Mnoge su države svijeta razvile vlastite krivulje za praćenje razvoja djece sa sindromom Down u svojoj populaciji među kojima su: Švedska, Nizozemska, Turska, Njemačka, Italija, Portugal, Irska, Engleska, Francuska, Sjedinjene Američke Države, Brazil, Ujedinjeni Arapski Emirati, Egipat, Kina i Japan. Budući da smo upoznati s antropometrijskim razlikama među različitim populacijama svijeta važno je shvatiti da su djeca sa sindromom Down dio populacije i time genetski predodređeni antropometrijskim mjerama karakterističnim za određenu populaciju unatoč tome što su rastom manji od nezahvaćene opće populacije. Ove krivulje rasta prikladne su za terminski rođenu djecu što smo u našoj studiji i pokazali, 88.8% njih svrstano je pravilno za porođajnu masu i duljinu te 77.5% za opseg glave. Za prematuruse njih samo 50% za porođajnu duljinu, 75% za porođajnu masu i 67.9% za opseg glave, svrstano je ispravno

gledajući presjek svih krivulja rasta. Uzrok može biti i u isključivanju prematurusa prilikom konstrukcije samih krivulja, što su u studiji Stylesa i sur. iz 2002. i naglasili, a za ostale nije poznato.

Sve navedene studije upućuju na oprez u korištenju percentilnih krivulja koje nisu prikladne za određenu populaciju i gestacijsku dob pri rođenju. Povrh toga, naglašavaju važnost razvijanja vlastitih krivulja kako ne bi došlo do pogrešne kategorizacije djece sa sindromom Down i neprikladnog kliničkog liječenja.

Naše istraživanje pokazalo je da novorođenčad KBC-a Split porođajnom masom i duljinom najviše nalikuje populaciji Nizozemske, a opsegom glave turskoj populaciji. Zbog kompatibilnosti rezultata i izvođenja ostalih indeksa proporcionalnosti i rasta, u odabiru preporučamo koristiti nizozemske percentilne krivulje. Promatrajući razlike među krivuljama za pojedine populacije, jasna je potreba za razvojem vlastitih percentilnih krivulja za djecu sa sindromom Down u Hrvatskoj. Ograničenje ove studije je nepotpuna dokumentacija rađaonskog protokola gdje nedostaju podatci za sve tri promatrane antropometrijske mjere prvog dana života, nemogućnost uvida u ispravnost i preciznost mjerenja porođajne mase, duljine i opsega glave te nedostatak studija za usporedbu rezultata i općenito malo istraživanja koja promatraju problematiku percentilnih krivulja specifičnih za sindrom Down. Također, ne nudimo primjer hrvatskih krivulja već samo ukazujemo na potrebu za daljnjim istraživanjem ovog područja.

6. ZAKLJUČCI

1. Postoje statistički značajne razlike među različitim krivuljama rasta djece sa sindromom Down.
2. Primjenom nepodobnih krivulja dolazi do krive kategorizacije malenih za gestacijsku dob u odnosu na primjerene za gestacijsku dob.
3. Prematurusi su posebno rizična skupina koja je češće pogrešno razvrstana što bi moglo dovesti do zanemarivanja njihovih razvojnih potreba.
4. Za porođajnu masu i porođajnu duljinu najpodobnije su nizozemske krivulje, a za opseg glave turske.
5. Zbog jednostavnijeg kliničkog korištenja i mogućnosti izvođenja ostalih antropometrijskih indeksa preporučamo koristiti nizozemske krivulje.
6. Potrebno je razviti vlastite krivulje rasta za djecu sa sindromom Down za hrvatsku populaciju.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwal S. Down syndrome: an insight of the disease. *J Biomed Sci.* 2015;22(1):41.
2. Zergollern-Čupak Lj. Povijesni osvrt. U: Čulić V, Čulić S. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković; 2009. str. 6-16.
3. Rivollat M, Castex D, Hauret L, Tillier A. Ancient Down syndrome: An osteological case from Saint-Jean-des-Vignes, northeastern France, from the 5–6th century AD. *Int J Paleopathol.* 2014;7:8–14.
4. Levitas AS, Reid CS. An angel with Down syndrome in a sixteenth century Flemish Nativity painting. *Am J Med Genet A.* 2003;116A(4):399–405.
5. 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.
6. Moorthie S, Blencowe H, Darlison M, Lawn JE, Mastroiacovo P, Morris JK i sur. An overview of concepts and approaches used in estimating the burden of congenital disorders globally. *J Community Genet.* 2018;9(4):347–62.
7. Lanzoni M, Kinsner-Ovaskainen A, Morris J, Martin S, European Commission, Joint Research Centre. EUROCAT: surveillance of congenital anomalies in Europe: epidemiology of Down syndrome, 1990-2014. 2019. doi:10.2760/70796.
8. Glivetic T, Rodin U, Milosevic M, Mayer D, 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.
9. Ghosh S, Feingold E, Dey S Kumar. Etiology of Down Syndrome: Evidence for consistent association among altered meiotic recombination, nondisjunction and maternal age across populations. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(7):1415–20.
10. Iwarsson E, Kvist U, Hultén MA. Disomy 21 in spermatozoa and the paternal origin of trisomy 21 Down syndrome. *Mol Cytogenet.* 2015;8:67.
11. Perkins A, Das T, Panzera L, Bickel S. Oxidative stress in oocytes during midprophase induces premature loss of cohesion and chromosome segregation errors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(44):E6823–30.
12. Plaiasu V. Down syndrome – genetics and cardiogenetics. *Maedica (Buchar).* 2017;12(3):208–13.
13. Turnpenny P, Ellard S. Emery's elements of medical genetics. 15th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2017. str. 40.
14. Rink, BD, Norton ME. Screening for fetal aneuploidy. *Semin Perinatol.* 2016;40(1):35-43.

15. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagioti N, Nicolaides KH. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):714–20.
16. Malone FD, Comstock CH, Dugoff L, Wolfe HM, Hackshaw AK, Lambert-Messerlian G. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;11.
17. Bianchi DW, Chiu R. Sequencing of circulating cell-free DNA during pregnancy. *N Engl J Med.* 2018;379(5):464–73.
18. Zbucka-Kretowska M, Niemira M, Paczkowska-Abdulsalam M, Bielska A, Szalkowska A, Parfieniuk E i sur. Prenatal circulating microRNA signatures of foetal Down syndrome. *Sci Rep.* 2019;9:2394.
19. Sadlecki P, Grabiec M, Walentowicz P, Walentowicz-Sadlecka M. Why do patients decline amniocentesis? Analysis of factors influencing the decision to refuse invasive prenatal testing. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):174.
20. Lyle R, Béna F, Gagos S, Gehrig C, Lopez G, Schinzel A i sur. Genotype–phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(4):454–66.
21. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *The Lancet.* 2003;361(9365):1281–9.
22. Bull MJ. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics.* 2011;128(2):393–406.
23. Bergström S, Carr H, Petersson G, Stephansson O, Bonamy A, Dahlström A i sur. Trends in congenital heart defects in infants with Down syndrome. *Pediatrics.* 2016;138(1):e20160123.
24. 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.
25. Galdzicki Z, Siarey RJ. Understanding mental retardation in Down's syndrome using trisomy 16 mouse models. *Genes, Brain and Behavior.* 2003;2(3):167–78.
26. Zhu JL, Hasle H, Correa A, Schendel D, Friedman JM, Olsen J i sur. Hospitalizations among persons with Down syndrome: a national cohort study in Denmark. *Am J Med Genet A.* 2013;0(4):650–7.
27. Alexander M, Petri H, Ding Y, Wandel C, Khwaja O, Foskett N. Morbidity and medication in a large population of individuals with Down syndrome compared to the general population. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(3):246–54.

28. Webb D, Roberts I, Vyas P. Haematology of Down syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F503–7.
29. Alsubie HS, Rosen D. The evaluation and management of respiratory disease in children with Down syndrome. *Paediatr Respir Rev.* 2018;26:49–54.
30. Cohen WI. Current dilemmas in Down syndrome clinical care: coeliac disease, thyroid disorders, and atlanto-axial instability. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142C(3):141–8.
31. 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.
32. 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;167(12):3070–5.
33. Boghossian NS, Horbar JD, Murray JC, Carpenter JH. 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;0(2):322–32.
34. Ergaz-Shaltiel Z, Engel O, Erlichman I, Naveh Y, Schimmel MS, Tenenbaum A. Neonatal characteristics and perinatal complications in neonates with Down syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2017;173(5):1279–86.
35. 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.
36. Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schadt K, Freedman DS i sur. Growth charts for children with Down syndrome in the United States. *Pediatrics.* 2015;136(5):e1204–11.
37. Myrelid A, Gustafsson J, Ollars B, Annerén G. Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. *Arch Dis Child.* 2002;87(2):97–103.
38. Wright D, Wright A, Smith E, Nicolaides KH. Impact of biometric measurement error on identification of small- and large-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(2):170–6.
39. 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.

40. Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(2):136–45.
41. Puccio G, Giuffr  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.
42. Francis JH, Permezel M, Davey MA. Perinatal mortality by birthweight centile. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014;54(4):354–9.
43. Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, Bardaji A, Chandrasekaran R, Lahariya C i sur. Low birth weight: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine*. 2017;35(48Part A):6492–500.
44. Aye SS, Miller V, Saxena S, Farhan DM. Management of large-for-gestational-age pregnancy in non-diabetic women. *Obstet Gynaecol*. 2010;12(4):250–6.
45. Janssen PA, Thiessen P, Klein MC, Whitfield MF, MacNabi CY, Cullis-Kuhl SC. Standards for the measurement of birth weight, length and head circumference at term in neonates of European, Chinese and South Asian ancestry. *Open Med*. 2007;10;1(2):e74–88.
46. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016:1067–83.
47. Suhag A, Berghella V. Intrauterine growth restriction (IUGR): Etiology and diagnosis. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2013;2(2):102–11.
48. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, Mazzola JB, Silva CP, Mar al VMG i sur. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(5):1061–77.
49. Cox P, Marton T. Pathological assessment of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(6):751–64.
50. Barker DJP. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(2):270–83.
51. Manandhar T, Prashad B, Nath Pal M. Risk factors for intrauterine growth restriction and its neonatal outcome. *Gynecol Obstet*. 2018;8(2):464.
52. Boghossian NS, Hansen NI, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Laptook AR i sur. Survival and morbidity outcomes for very low birth weight infants with Down syndrome. *Pediatrics*. 2010;126(6):1132–40.

53. Guseh SH, Little SE, Bennett K, Silva V, Wilkins-Haug LE. Antepartum management and obstetric outcomes among pregnancies with Down syndrome from diagnosis to delivery. *Prenat Diagn.* 2017;37(7):640–6.
54. Mircher C, Toulas J, Cieuta-Walti C, Marey I, Conte M, Gonzalez Briceno L i sur. Anthropometric charts and congenital anomalies in newborns with Down syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2017;173(8):2166-75.
55. Cole TJ. The development of growth references and growth charts. *Ann Hum Biol.* 2012; 39(5):382–94.
56. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:76–85.
57. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13(1):59.
58. Marconi AM, Ronzoni S, Bozzetti P, Vailati S, Morabito A, Battaglia FC. Comparison of fetal and neonatal growth curves in detecting growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2008;112(6):1227–34.
59. Bertapelli F, Martin JES, Gonçalves EM, de Oliveira Barbeto VJ, Guerra-Júnior G. Growth curves in Down syndrome: implications for clinical practice. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(3):844–7.
60. Dražančić A. Krivulje fetalnog rasta, usporeni fetalni rast i fetalna dismaturnost. *Gynaecol Perinatol.* 2009;18(1):1–12.
61. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman D i sur. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the newborn cross-sectional study of the INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet.* 2014;384(9946):857–68.
62. Gardosi J, Francis A, Turner S, Williams M. Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):S609–18.
63. Júlíusson PB, Roelants M, Hoppenbrouwers K, Hauspie R, Bjerknes R. Growth of Belgian and Norwegian children compared to the WHO growth standards: prevalence below -2 and above $+2$ SD and the effect of breastfeeding. *Arch Dis Child.* 2011;96(10):916–21.
64. Grasgruber P, Prcce S, Stračárová N, Hrazdíra E, Cacek J, Popović S i sur. The coast of giants: an anthropometric survey of high schoolers on the Adriatic coast of Croatia. *PeerJ.* 2019. doi: 10.7717/peerj.6598.

65. Pineau JC, Delamarche P, Bozinovic S. Les Alpes Dinariques : un peuple de sujets de grande taille. *Comptes Rendus Biologies*. 2005;328(9):841–6.
66. UCLA: Statistical Consulting Group. [Internet] Introduction to SAS. 2006; [pristup 20.7. 2020.] Dostupno na: <https://stats.idre.ucla.edu/spss/dae/discriminant-function-analysis/>
67. Hoffmann P, Jung AM, Stierkorb E, Monz D, Gortner L, Rohrer T. Down syndrome: gestational age-related neonatal anthropometrics for Germany. *Neonatology*. 2016;109:195–202.
68. The Netherlands Organisation for applied scientific research (TNO) [Internet]. Growth-charts. 2010; [preuzeto 31.5.2020.]. Dostupno na: <https://www.tno.nl/en/focus-areas/healthy-living/roadmaps/youth/pdf-growth-charts/>
69. Tüysüz B, Gökner NT, Öztürk B. Growth charts of Turkish children with Down syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2012;158A(11):2656–64.
70. Piro E, Pennino C, Cammarata M, Corsello G, Greci A, Lo Giudice C i sur. Growth charts of Down syndrome in Sicily: evaluation of 382 children 0-14 years of age. *Am J Med Genet Suppl*. 1990;7:66–70.
71. Bertapelli F, Agiovlasis S, Machado MR, do Val Roso R, Guerra-Junior G. Growth charts for Brazilian children with Down syndrome: Birth to 20 years of age. *J Epidemiol*. 2017;27(6):265–73.
72. Afifi HH, Aglan MS, Zaki ME, Thomas MM, Tosson AMS. Growth charts of Down syndrome in Egypt: a study of 434 children 0–36 months of age. *Am J Med Genet Part A*. 2012;158A: 2647–55.
73. Su X, Lau JTF, Yu CM, Chow CB, Lee LP, But BWM i sur. Growth charts for Chinese Down syndrome children from birth to 14 years. *Arch Dis Child*. 2014;99(9):824–9.
74. Kimura J, Tachibana K, Imaizumi K, Kurosawa K, Kuroki Y. Longitudinal growth and height velocity of Japanese children with Down's syndrome. *Acta Paediatr*. 2003;92(9):1039–42.
75. Styles ME, Cole TJ, Dennis J, Preece MA. New cross sectional stature, weight, and head circumference references for Down's syndrome in the UK and Republic of Ireland. *Arch Dis Child*. 2002;87(2):104–8.
76. Fernandes, A, Mourato, A, Xavier, M, Andrade, D, Fernandes, C, Palha, M. Characterisation of the somatic evolution of Portuguese children with trisomy 21 - preliminary results. *Downs Syndr Res Pract*. 2001;6(3),134-8.

77. Aburawi E, Nagelkerke N, Deeb A, Abdulla S, Abdulrazzaq YM. National growth charts for United Arab Emirates children with Down syndrome from birth to 15 years of age. *J Epidemiol.* 2015;25(1):20–9.
78. Bertino E, Milani S, Fabris C, De Curtis M. Neonatal anthropometric charts: what they are, what they are not. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(1):F7–10.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja je ukazati na moguće nepreciznosti procjene intrauterinog zastoja rasta novorođenčadi sa sindromom Down ukoliko se koriste percentilne krivulje nestandardizirane za hrvatsku populaciju novorođenčadi sa sindromom Down te usporediti percentilne krivulje različitih zemalja.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 108 novorođenčadi s dijagnozom sindroma Down rođenih u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split u razdoblju od 1990. do 2015. godine. Podatci o spolu, gestacijskoj dobi i antropometrijskim mjerama novorođenčadi analizirani su i unijeti u bazu podataka. Potom su razvrstani po percentilnim krivuljama specifičnim za sindrom Down prema porođajnoj masi, duljini i opsegu glave. Korišteno je šest setova različitih krivulja rasta za Njemačku, Englesku i Wales, SAD, Nizozemsku, Švedsku i Tursku. Za svaku krivulju određena je novorođenčad smještena ispod 10. centile i podijeljena u skupine prematurusa i terminski rođene djece. Za usporedbu krivulja korišten je relativni rizik, omjer izgleda i diskriminativna analiza.

Rezultati: Primjenom postupaka diskriminativne analize pokazalo se da se primijenjene krivulje razlikuju s obzirom na vrijednosti opsega glave ($R=0,474$, $\chi^2=26,321$, $p<0,000$), porođajne duljine ($R=0,518$, $\chi^2=32,492$, $p<0,000$) i porođajne mase ($R=0,682$, $\chi^2=64,409$, $p<0,000$). Kod prematurusa, nizozemska percentilna krivulja ima najveću snagu korelacije (0,751) s našom populacijom promatrajući porođajnu duljinu i porođajnu masu (0,658) te s turskom promatrajući opseg glave (0,789). Omjer izgleda pokazuje da se rezultati prikazani na krivuljama statistički razlikuju kroz sve tri antropometrijske mjere. Promatrajući porođajnu duljinu, korištene su četiri percentilne krivulje, a OR je za mušku novorođenčad korištenjem nizozemskih OR 1,8 (95% CI 1,036–2,564). Za porođajnu masu korišteno je šest percentilnih krivulja, a OR pokazuje da se rezultati prikazani na krivuljama statistički razlikuju: za mušku novorođenčad korištenjem nizozemskih OR 1,29 (95% CI 0,503–2,077). Za opseg glave korišteno je pet percentilnih krivulja, a OR također pokazuje da se rezultati prikazani na krivuljama statistički razlikuju: za mušku novorođenčad korištenjem turskih krivulja OR 1,517 (95% CI 0,728–2,306).

Zaključak: Percentilne krivulje ne mogu se proizvoljno koristiti zbog njihove različitosti te preporučamo koristiti nizozemske krivulje rasta za hrvatsku populaciju novorođenčadi sa sindromom Down, s posebnim oprezom kod prematurusa i muške novorođenčadi kao najugroženijih skupina te ističemo potrebu za razvijanjem vlastitih krivulja za što vjerodostojniju kategorizaciju i probir intrauterinog zastoja u rastu.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Early detection of intrauterine growth retardation using different growth charts for children with Down syndrome.

Aim of the study: The aim of this study was to point out the possible inaccuracies of estimating intrauterine growth retardation of infants with Down syndrome, if growth charts of non-standardized curves for the Croatian population of infants with Down syndrome are used, and to compare the growth curves of different countries.

Patients and methods: The study included 108 newborns with a diagnosis of Down syndrome born at the Department of Gynecology and Obstetrics of University Hospital of Split from 1990. to 2015. Gender, gestational age and anthropometric measures of the newborns were analyzed and recorded. These were conducted through growth charts specific for Down syndrome according to birth weight, length, and head circumference. Six sets of different growth charts were used for Germany, England, the United States, the Netherlands, Sweden, and Turkey. For each curve, infants classified below the 10th percentile were determined and were also divided into groups of prematures and term born children. Relative risk, odds ratio and discriminant analysis were used for comparison.

Results: Using discriminant analysis procedures, the applied curves were shown to differ considering head circumference values ($R=0,474$, $\chi^2=26,321$, $p<0,000$), birth length ($R=0,518$, $\chi^2=32,492$, $p<0,000$) and birth weight ($R=0,682$, $\chi^2=64,409$, $p<0,000$). In prematures, Dutch growth curve has the highest correlation strength (0,751) with our population by observing birth length and birth weight (0,658) and with Turkish by observing head circumference (0,789). Odds ratio shows that the results shown on the curves are different through all three anthropometric measures. Observing the birth length, four growth charts were used, and OR is for boys using Dutch curves OR 1,8 (95% CI 1,036–2,564). Six percentile curves were used for birth weight, and OR shows that the results shown on the curves are statistically different: for male infants using Dutch curves OR 1,29 (95% CI 0,503–2,077). Five percentile curves were used for head circumference, and OR as well shows that the results shown on the curves are statistically different: for male infants using Turkish curves OR 1,517 (95% CI 0,728–2,306).

Conclusion: We recommend the use of Dutch growth curves for the Croatian population of infants with Down syndrome, with special caution in prematures as the most vulnerable group. We emphasize the need to develop our own curves for the most accurate categorization of intrauterine growth retardation.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODATCI:

Ime i prezime: Ana Grgić

Datum rođenja: 16. ožujka 1996.

Mjesto rođenja: Split, Hrvatska

Adresa stanovanja: Karlovačka 3, Split

Državljanstvo: hrvatsko

E-mail: ana.grgic163@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2002. – 2010. Osnovna škola „Kman – Kocunar“, Split

2010. – 2014. IV. gimnazija Marko Marulić, Split

2014. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program medicina

ZNANJA I VJEŠTINE:

Aktivno služenje engleskim jezikom

Pasivno služenje talijanskim jezikom

OSTALE AKTIVNOSTI:

Volonter Respiratorno-intezivističkog centra KBC-a Split u vrijeme pandemije bolesti COVID-19