

# Sindrom Down, genetičke forme - 10 godišnje iskustvo jednog centra

---

**Bebek, Danica**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split / Sveučilište u Splitu**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:824824>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-21**

*Repository / Repozitorij:*



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
SVEUČILIŠTE U SPLITU

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

SESTRINSTVA

**Danica Bebek**

**SINDROM DOWN, GENETIČKE FORME – 10 GODIŠNJE  
ISKUSTVO JEDNOG CENTRA**

**Završni rad**

Split, 2019.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

SESTRINSTVA

**Danica Bebek**

**SINDROM DOWN, GENETIČKE FORME – 10 GODIŠNJE  
ISKUSTVO JEDNOG CENTRA**

**DOWN SYNDROME, GENETIC FORMS – 10-YEAR  
EXPERIENCE OF A CENTER**

**Završni rad / Bachelor's Thesis**

Mentorica:

**doc. dr. sc. Bernarda Lozić**

Split, 2019.

## **Zahvale**

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Bernardi Lozić na savjetima, stručnom vodstvu, pomoći i strpljenju tijekom izrade rada.

Hvala djelatnicama Laboratorija za humanu genetiku, Klinike za dječje bolesti, KBC – a Split za suradnju i raspoloživost prilikom provođenja istraživanja.

Hvala svim profesorima i mentorima medicinskim sestrama/tehničarima za prenesena znanja i vještine tijekom studija.

Hvala vam Nikolina, Marija i Adriana za sva druženja i podršku. S vama su studentski dani bili uljepšani.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji koja je bila moj najveći oslonac i vjetar u leđa. Hvala vam što ste vjerovali u mene.

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Downov sindrom.....	2
1.1.1. Etiologija.....	3
1.1.2. Epidemiologija.....	4
1.2. Klinička slika.....	5
1.2.1. Psihomotorni razvoj.....	6
1.2.2. Bolesti usne šupljine i orofacijalnog područja.....	7
1.2.3. Ortopedske bolesti.....	7
1.2.4. Bolesti oka.....	8
1.2.5. Kožne promjene i bolesti.....	8
1.2.6. Hematološke i onkološke bolesti.....	9
1.3. Prenatalna dijagnostika.....	9
1.3.1. Indikacije za prenatalnu dijagnostiku.....	10
1.4. Uloga medicinske sestre u životu djece s Downovim sindromom.....	11
2. CILJ RADA.....	13
3. ISPITANICI I METODE.....	14
3.1. Ustroj studije.....	14
3.2. Ispitanici.....	14
3.3. Metode.....	14
4. REZULTATI.....	16
4.1. Ukupan broj ispitanika.....	16
4.2. Spol.....	19
4.3. Genetičke forme.....	21
5. RASPRAVA.....	26
6. ZAKLJUČCI.....	28
7. LITERATURA.....	29
8. SAŽETAK.....	32
9. SUMMARY.....	33
10. ŽIVOTOPIS.....	34

# 1. UVOD

DNA je osnovni predložak koji omogućuje nastajanje i održavanje nekog organizma, a pakirana je u kromosome koji su sastavljeni od dugačkih lanaca gena. Sve do 1956. godine smatralo se da se ljudska stanica sastoji od 48 kromosoma, dok Joe Hin Tijo i Albert Levan nisu zaključili i potvrdili da ljudska stanica sadrži samo 46 kromosoma (1).

„U dvadeset i dva homologna para ima 44 autosoma, što uz jedan par spolnih kromosoma, XX u žene i XY u muškarca, daje ukupno 46 kromosoma“ (2). Normalna kromosomska formulacija žene je 46,XX, a muškarca 46,XY (2).

Ljudska zigota se pri začeću sastoji od jedne stanice koja prolazi uzastopne diobe što rezultira nastajanjem zrele odrasle osobe. Proces dijeljenja somatskih stanica naziva se mitozom, a proces diobe koji se događa pri završnoj fazi nastajanja gameta je mejoza. Rezultat mitoze su dvije stanice kćeri (svaka sa diploidnim brojem kromosoma (46)), dok se za vrijeme mejoze diploidni broj prepolovi (gameta dobiva haploidni komplet od 23 kromosoma) (1).

Tijekom procesa mejoze može doći do greške u broju ili strukturi kromosoma, što dovodi do kromosomskih abnormalnosti. „Do danas je u bazama podataka laboratorija registrirano bar 20.000 različitih kromosomskih poremećaja“ (3). Te kromosomske abnormalnosti se mogu naći u bar 10% svih spermatozoa i 25% zrelih jajnih stanica i često su uzrok spontanijih pobačaja i zdravstvenih poteškoća kod djece (3). Oko 50% svih spontanijih pobačaja ima kromosomski poremećaj, a učestalost kromosomskih aberacija u morfološki normalnih embrija iznosi oko 20% (3). Također, kromosomski poremećaji tijekom života pridonose nastanku zloćudnih bolesti, ukoliko se radi o stečenim translokacijama ili drugim kromosomskim aberacijama (3).

Dva su tipa kromosomskih anomalija: numeričke i strukturne. „Numeričke anomalije kromosoma nastaju poremećajem koji označavamo kao nerazdvajanje („*non-disjunction*“) homolognoga kromosomskog para u mejozi tijekom gametogeneze u

ovariju buduće majke ili testisu budućeg oca“ (2). Zbog toga jedna gameta dobiva oba homologna kromosoma, a druga nijedan. Oplodnjom gamete koja nosi dva homologna kromosoma, nastaje zigota s trisomijom. Oplodnjom gamete bez ijednog kromosoma nastaje zigota s monosomijom. Nerazdvajanje homolognih kromosoma može se dogoditi i nakon oplodnje, što nazivamo kromosomski mozaik ili miksoploidija, a osoba ima jednu euploidnu i jednu aneuploidnu lozu (2).

„Strukturne anomalije kromosoma nastaju u pravilu zbog lomova kromosoma pri čemu se krhotina može premjestiti (translocirati) na neki drugi kromosom tvoreći kromosom nove, promijenjene strukture“ (2). To je kromosomska translokacija. Terminalna delecija je gubitak završnog odsječka kraka određenog kromosoma. Balansirana recipročna translokacija nastaje kada dođe do loma dvaju nehomolognih kromosoma. Zatim se dio jednog prelomljenog kromosoma prenosi na ostatak drugog i obrnuto. U fenotipu nema osobitosti, osim ako lom zahvati kodirajući odsječak. Kada se dugi krakovi dvaju akocentričnih kromosoma (13, 14, 15, 21 i 22) spoje, nastaje novi kromosom anomalne strukture. Kratki krakovi se izgube tijekom diobe. To nazivamo balansirana Robertsonova translokacija. Izokromosom nastaje ako se centromera podijeli poprečno, pa razdvaja duge od kratkih krakova, umjesto uzdužno, pri čemu se dijele dva identična kromosoma. Također, na jednom kromosomu mogu nastati dva loma, pa se dio između okrene za 180 stupnjeva i ponovno spoji. To je kromosomska inverzija (2).

Iz činjenice da je najčešća kromosomopatija trisomija 21, odnosno Downov sindrom, proizlazi ideja da se utvrdi broj osoba s tim sindromom i genetičkim formama sindroma citogenetički dokazanih pri laboratoriju u Kliničkom bolničkom centru Split u razdoblju od 2009. do 2018. godine.

## **1.1. Downov sindrom**

Downov sindrom, poznat i kao „trisomija 21“, najčešći je kromosomski poremećaj. Sam naziv „trisomija 21“ govori o najčešćem uzroku nastanka ovog sindroma. Naime, osobe s Downovim sindromom u 92% slučajeva u stanicama nemaju

normalan broj kromosoma (46 kromosoma) (2). One „imaju u svim svojim stanicama jedan kromosom (broj 21) više“ (4). Downov sindrom ime je dobio po engleskom liječniku dr. Johnu Langdonu Downu. On ga je prvi put opisao 1866. godine (3). Francuski genetičar Jerome Lejeune je 1958. godine otkrio da se radi o kromosomskom poremećaju (5).

### **1.1.1. Etiologija**

Glavni uzrok Downova sindroma je nerazdvajanje kromosoma. Ono može nastati tijekom mejoze, mitoze ili u patološkom razdvajanju kromosoma u translokacijama koje uključuju 21. kromosom (6).

Prema tome, razlikujemo tri tipa ovog sindroma:

1. regularni tip (tijekom mejoze – nastanka spolnih stanica) – 95%,
2. mozaički tip (tijekom mitoze) – 2-4%,
3. translokacijski tip – 5% (4).

Regularni tip trisomije najčešće nastaje zbog nerazdvajanja kromosoma majke u I. mejotskoj diobi. Uzrok mozaicizma leži u mitotskom nerazdvajanju nakon oplodnje. Oplodena jajna stanica u početku može imati tri kromosoma 21, ali se suvišni kromosom može izgubiti kroz daljnju diobu stanica. Također, može se dogoditi da oplodena jajna stanica u početku ima uredan broj kromosoma, ali daljnjom diobom dođe do trisomije u jednoj staničnoj liniji. Drugi dio stanica tada zadrži normalan broj kromosoma. Zastupljenost stanica s viškom kromosoma će uvjetovati izraženost kliničkih simptoma, a ovisi o vremenu nastanka nerazdvajanja kromosoma. Dakle, raniji nastanak nerazdvajanja, dovodi do pojave većeg broja trisomičnih stanica, te jače izraženih simptoma (6).

Još uvijek se istražuje i nije poznato zašto dolazi do nerazdvajanja kromosoma (6). Međutim, uočeno je da je kod starijih trudnica povećana vjerojatnost da rode dijete s Downovim sindromom.



Kada govorimo o translokacijskom tipu, najčešće je riječ o Robertsonovim translokacijama. Ovaj tip je posljedica strukturnog poremećaja kromosoma. Naime, u ovom slučaju kratki krak jednog akrocentrika (kromosomi 13, 14, 15, 21, 22) se gubi i veže za dugi krak drugog akrocentrika. Nositelji Robertsonove translokacije su u pravilu zdravi, tj. fenotip im nije izmijenjen, jer u kratkim krakovima kromosoma nije sadržan važan genetički materijal, pa njihov gubitak ne dovodi do važnih kliničkih posljedica. Međutim, tijekom nastanka spolnih stanica kod nositelja ove translokacije, može doći do patološkog razdvajanja. Ukoliko je u Robertsonovu translokaciju uključen kromosom 21, rodit će se dijete s Downovim sindromom (6).

### **1.1.2. Epidemiologija**

Prema današnjim procjenama u svijetu se pojavljuje prosječno 1 slučaj na 1000 živorođenih ili pak 1 slučaj na 650 živorođenih ovisno (4, 7). „U Republici Hrvatskoj se podaci o osobama s Downovim sindromom, koja su ostvarila određena invalidska prava, prate u Registru osoba s invaliditetom“ (7). U njemu su podaci za 1706 osoba sa ovim sindromom. Kao najčešći predisponirajući rizični čimbenik za pojavu Downovog sindroma navodi se dob majke. Kod trudnica u dobi od 20 godina rizik je 0,066 % ili 1:1.500. Taj rizik je znatno niži u odnosu na majke u dobi od 40 godina, kod kojih iznosi 1,0 % ili 1:100 (7). Postoje brojna istraživanja o utjecaju dobi oca na pojavu Downova sindroma, ali zasada nema izravnih dokaza o njihovoj povezanosti (8).

„Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. World Health Organization – WHO), Hrvatska se ubraja u skupinu zemalja s nižim stopama rođenih sa SD na 100.000 živorođenih“ (8). Prema izvješću o osobama s invaliditetom u Republici Hrvatskoj, u Splitsko – dalmatinskoj županiji, stanje na dan 03.05.2019., živi 51009 osoba s invaliditetom (9). Najčešće vrste oštećenja kod tih osoba su mentalna oštećenja te oštećenja lokomotornog sustava (9). Prirodene anomalije i kromosopatije nalaze se na osmom mjestu (9). Među dijagnozama koje u potpunosti ili većoj mjeri dovode do invaliditeta navodi se i Downov sindrom, kojeg u Splitsko - dalmatinskoj županiji (stanje na dan 03.05.2019.) imaju 202 osobe (slika 1) (9).

MKB šifra	Opis dijagnoze	Broj osoba
F00-F09	Organski i simptomatski duševni poremećaji	4504
F20-F29	Shizofrenija, shizotipni i sumanutni poremećaji	4951
F84	Pervazivni razvojni poremećaj (autizam)	262
G10-G13	Sistemne atrofije koje zahvaćaju središnji živčani sustav	18
G70-G73	Bolesti mioneuralne veze i mišića	128
G80-G83	Cerebralna paraliza i ostali paralitični sindromi	1903
H53-H54	Vidni poremećaji i sljepoća	1606
H90-H95	Drugi poremećaji uha	977
Q90	Down sindrom	202
S48	Amputacija obje nadlaktice	6
S68	Amputacija obje šake	1
S78	Amputacija obje natkoljenice	1
S88	Amputacija obje potkoljenice	28
S98	Amputacija oba stopala	5
G35	Multipla skleroza	194

Slika 1. Prikaz nekih dijagnoza koje u potpunosti ili većoj mjeri dovode do invaliditeta

Izvor: Benjak T i sur. Izvješće o osobama s invaliditetom u Republici Hrvatskoj.

Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2019.

## 1.2. Klinička slika

Downov sindrom se klinički očituje različitim stupnjem mentalne zaostalosti, a uz to i zaostajanjem u tjelesnom rastu i razvoju. Karakteristične crte lica obično prve pobuđuju sumnju na poremećaj. To uključuje: šire razmaknute (hipertelorizam) i koso položene oči; maleni nos, usta i uške; isplažen jezik. Opseg glave je smanjen, zatiljak plosnat. Uz obod šarenice nalaze se bijele, Bruschielldove pjege, a na medijalnom očnom kutu epikantus – nabor kože. U ostale tjelesne karakteristike ubrajamo: široke i kratke šake s kratkim prstima i čestom klinodaktilijom (ugnutost petog prsta ruke prema radialno) te brazdu četiriju prsta na dlanovima (2).

Kod djece s Downovim sindromom prisutni su različiti stupnjevi neurorazvojnih odstupanja i usporen psihomotorni razvoj, zbog poremećaja razvoja mozga. U

dojenačkoj dobi to psihomotorno zaostajanje je manje izraženo. Redovita je mentalna retardacija, koja varira od teške, umjerene, blage do minimalne. U 10% oboljelih je teška, a kod većine blaga do umjerena (10). Dominantna karakteristika u novorođenačkom razdoblju je hipotonija i hiperfleksibilnost zglobova. Zbog takvog stanja, uspravljanje kod djece s Downovim sindromom je znatno sporije, pa samostalno stoje i prohodaju kasnije od zdrave djece (u dobi od 20 mjeseci u prosjeku). „Česte su smetnje vida kao i umjerena do blaga oštećenja sluha (50%)“ (10).

Kvocijent inteligencije kod osoba s Downovim sindromom kreće se između 25 i 75 (kod mlade odrasle osobe prosječno iznosi oko 40 do 45). Stoga, pokazuju širok spektar intelektualnih sposobnosti. Posjeduju relativno dobro razvijene socijalne vještine i većinom su vrlo vesele i tople naravi. Visina im je obično oko 150 cm, a prosječni životni vijek 50 do 60 godina, ukoliko nemaju tešku srčanu anomaliju koja često dovodi do rane smrti (3).

### **1.2.1. Psihomotorni razvoj**

Osim navedene hipotonije i hiperfleksibilnosti zglobova, karakteristično za novorođenčad je da često pogledom ne prate predmet te je socijalni smiješak obično odsutan. U prvih 4-6 mjeseci života veličina mozga je normalna, a nakon toga se volumen mozga najčešće smanjuje. Sazrijevanje auditivnih funkcija je usporeno. Voljno hvatanje je odgođeno. Javlja se nakon 6 mjeseci i kasnije. Proces rotacije su, također, odgođeni čak do 10. mjeseca života. Prve riječi sa značenjem izgovaraju u prosjeku nakon 14 mjeseci. „Krajem prve godine života uočavaju se usporena prelingvistička, vizuo-perceptivna i vizuo-motorna obilježja“ (11). Kod 50% djece s Downovim sindromom prisutna je konduktivna naglušost, a kod 15-20% senzoneuralni i miješani gubitak sluha (11). Tijekom prvih godina života postaje uočljivije zaostajanje u jezičnom i kognitivnom razvoju. Poremećaj neuromotornih funkcija se popravljaju tijekom života i rijetko predstavlja ozbiljno ograničenje. Mentalni razvoj je izrazito spor. „U dobi od 2 godine neki postignu razvoj koji odgovara jednogodišnjem djetetu“ (11).

Oko 30% djece progovori do kraja 3. godine specifičnim načinom govora, pa ih često mogu razumjeti samo najbliže osobe (11). Bitno je spomenuti da oko 30% djece ima poremećaje spavanja, među kojima je najčešća opstruktivna apneja u snu (11). Psihomotorni razvoj djece s Downovim sindromom je važno pratiti zbog rane intervencije i prevencije određenih poremećaja (11).

### **1.2.2. Bolesti usne šupljine i orofacijalnog područja**

Poznato je da osobe s Downovim sindromom imaju otvorena usta s protrudiranim jezikom. Najčešće je, ipak, jezik normalne veličine, a opseg usne šupljine je smanjen. Također, nepčane ploče su abnormalne debljine. Rezultat je izrazito mali prostor za smještaj jezika, što dovodi do poteškoća u govoru i žvakanju. Uslijed kroničnog disanja na usta, s godinama jezik postaje fisurast i ispucan te je smanjena količina sline, što pogoduje nastanku karijesa. Nicanje zubi je zakašnjelo i postoji mogućnost da niču nepravilnim redoslijedom. Karakteristična je i izrazito visoka stopa parodontnih bolesti, što je povezano sa smanjenim imunskim odgovorom domaćina (12).

„Podaci govore da u osoba s Down sindromom općenito postoji veća potreba za liječenjem karijesa zuba, te da prevencijom i liječenjima zuba u ranijim dobnim skupinama treba nastojati spriječiti rani gubitak zuba“ (13).

### **1.2.3. Ortopedske bolesti**

Ortopedski problemi u osoba s Downovim sindromom mogu biti često izraženi zbog opće hipotonije, labavosti ligamenata i posljedične nestabilnosti zglobova. Učestalost nestabilnog kuka znatno je veća nego u ostale populacije uz spontan, spor i neuobičajen tijek. Na stopalu se najčešće mogu uočiti spuštene svodovi i aducirani prednji dio stopala, što ne izaziva veće funkcijske poteškoće. Skoliotična deformacija kralježnice javlja se u do 8,7% oboljelih (14).

#### **1.2.4. Bolesti oka**

Neke od anomalija oka koje se pojavljuju kod osoba s Downovim sindromom su: kosi vjeđni rasporak, epikantus, epiblefaron, strabizam, nistagmus, opstrukcija suznih kanala, keratokonus, katarakta, glaukom, refrakcijske anomalije, retinovaskularne anomalije itd. Visoka je učestalost refrakcijskih anomalija, a obično se primijete promatranjem djeteta. Dijete predmete prinosi očima, gleda ih iskosa i glavu drži vrlo blizu polja na kojem piše ili crta. Često je i zamućenje leće (katarakta), koje se najčešće razvija između 12. i 15. godine. Na šarenici se mogu uočiti svijetle pjege, tj. Brushfieldove pjege. Također, stroma šarenice je stanjena, posebno u perifernom dijelu. Strabizam se javlja s učestalošću od 20-57%, nistagmus s učestalošću od 9-29% (15).

Kako bi se izbjegle komplikacije i da ne bi došlo do refrakcijskih anomalija koje nije moguće korigirati (smetnje vida, strabizam) te povišenog intraokularnog tlaka i katarakte, potrebno je provesti oftalmološki pregled što ranije (u dobi od 6 mjeseci i prije) (16).

#### **1.2.5. Kožne promjene i bolesti**

Velik dio promjena na koži je posljedica poremećenog imunološkog nadzora. Ipak, neke kožne promjene su posljedica fenotipa (poprečna brazda na dlanu, fisurirani jezik, izrazita suhoća kože). Poprečna brazda je, kod onih osoba koje je imaju, prisutna cijelog života. Već u ranom djetinjstvu dolazi do promjena. Koža je meka i baršunasta. Poslije, u kasnom djetinjstvu, postaje izrazito suha. To je najviše izraženo na koži potkoljenica i skočnih zglobova. Usne su kod novorođenčadi uredne, a s vremenom postaju bjelkaste s odebljanim epitelom i okomitim fisurama. Kasnije postaju otečene, uz izraženo ljuštenje i kruste (17).

Određene kožne promjene se češće pojavljuju kod osoba s Downovim sindromom, nego kod zdrave populacije. To su, primjerice: atopijski dermatitis, suhoća kože, seboroički dermatitis, svrab (scabies). U 6-9% osoba sa Downovim sindromom

se javlja žarišno otpadanje kose (alopecia areata), što je, također, veća pojavnost nego kod zdrave populacije (1,7%) (17). Vitiligo se javlja kod 2% oboljelih, marmorizirana koža (cutis marmorata) kod 8-13%, folikulitis kod 10% (17). Djelovanje ultraljubičastog zračenja ima jak učinak na kožu oboljelih. Uočeno je ubrzano starenje kože te prerano sijedenje i boranje kože (17).

### **1.2.6. Hematološke i onkološke bolesti**

Downov sindrom je najveći čimbenik rizika za nastanak leukemije (AML i ALL leukemija), a etiologija nastanka nije jasno definirana. Kod djece sa Downovim sindromom, leukemijske stanice su osjetljivije na različite citostatike, više su podložne apoptozi, brža je remisija bolesti i bolje je preživljavanje oboljele djece. Sveukupni rizik nastanka solidnih tumora je manji, u usporedbi sa zdravom populacijom. „Karcinomi dojke su praktički nepoznati“ (18). Oboljeli od Downova sindroma u serumu imaju povišene vrijednosti endostatina. „Endostatin je snažan inhibitor tumorom potaknute angiogeneze u čovjeka“ (18). Postoji mogućnost da inhibiraju angiogenezu solidnih malignih tumora. To može biti razlog zbog kojeg su rezistentni na pojavu spomenutih tumora. Uz to, postoje i ostala brojna pitanja vezana uz Downov sindrom te hematološke i onkološke bolesti koja su neriješena (18).

### **1.3. Prenatalna dijagnostika**

Na osnovu ultrazvučnih nalaza i biokemijskih testova (neinvazivni probir), već od 11. tjedna trudnoće moguće je posumnjati na Downov sindrom. Konačna dijagnoza postavlja se invazivnom dijagnostikom: biopsijom korionskih resica (10. – 13. tjedan trudnoće), amniocentezom (15. – 20. tjedan trudnoće) i kordocentezom (nakon 18. tjedna trudnoće). Cilj je neinvazivne prenatalne dijagnostike što prije posumnjati na plod s eventualnim anomalijama, pa tako i sa Downovim sindromom. Kod svake sumnje na kromosomopatiju potrebno je invazivnim zahvatima dobiti tkivo ploda radi

određivanja kariotipa. Ipak, definitivnu odluku o provedbi prenatalne dijagnostike donosi trudnica u dogovoru sa svojim partnerom sukladno vjerskim i osobnim stavovima (19).

### **1.3.1. Indikacije za prenatalnu dijagnostiku**

Najčešća indikacija je poodmakla dob majke. Prvi put se povezanost između dobi trudnice i pojave trisomije 21 spominje 1909. godine. Danas je poodmakla dob trudnice najčešća indikacija za prenatalnu dijagnostiku. U mnogim centrima se amniocenteza ili CVS (biopsija korionskih resica) obvezno preporučuju u dobi od 37 godina i više. U Ujedinjenom Kraljevstvu probir je uveden 1989. godine. Doveo je do blagog smanjenja broja slučajeva s Downovim sindromom. 2000. godine utvrđen je lagani porast broja živorođenih slučajeva, dok je broj prenatalnih dijagnoza i prekida trudnoće s Downovim sindromom isto porastao. To objašnjava činjenica da se žene sve češće odlučuju za trudnoću u kasnijoj dobi, te da imaju želju i veću spremnost za odgajanjem djeteta koje boluje od tog sindroma (20).

Za parove koji su već imali dijete s Downovim sindromom uzrokovanim nerazdvajanjem kromosoma ili translokacijskog tipa, rizik ponavljanja u idućoj trudnoći procjenjuje se obično kao rizik vezan uz majčinu dob plus 1% (20). Ako je jedan od roditelja nositelj balansirane Robertsonove translokacije ili pericentrične inverzije, rizik ponavljanja iznosi 1-2% u prvom slučaju, a 15-20% u drugom (20).

Kromosomska abnormalnost u obitelji može biti razlog zbog kojeg se parovi upućuju na prenatalnu dijagnostiku. Za većinu parova rizik neće biti veći od onog koji vrijedi za opću populaciju. Razlog je taj što trisomija 21 u većini slučajeva (95%) nije uzrokovana obiteljskim translokacijama ili nekim drugim promjenama, već nerazdvajanjem kromosoma (20).

#### **1.4. Uloga medicinske sestre u životu djece s Downovim sindromom**

Prema definiciji Virginie Henderson, najistaknutije medicinske sestre 20. stoljeća, uloga medicinske sestre je pomoć pojedincu, bolesnom ili zdravom, u obavljanju aktivnosti koje doprinose zdravlju, oporavku ili mirnoj smrti, a koje bi obavljao samostalno kada bi imao snagu, volju ili znanje.

Već u trudnoći s Downovim sindromom, sestrinska skrb se treba zasnivati na znanju o fazama koje su uključene u prilagodbu žene na trudnoću. Trudnici je potrebno pružiti adekvatnu emocionalnu potporu, potrebne informacije i pomoć za događaje i potrebe koje je očekuju u budućnosti. Ako se dijagnoza Downova sindroma postavi prije rođenja djeteta, iz temelja se promijene životi roditelja i cijele obitelji. Medicinska sestra treba biti spremna na različite reakcije roditelja, kao i na mnoga pitanja, na koja treba odgovoriti u skladu sa svojim kompetencijama. Potpora i razgovor bi bili od velike pomoći, kao i upućivanje na stručnu pomoć, razgovor s drugim roditeljima koji imaju djecu s Downovim sindromom, dostupnu literaturu, sve s ciljem svladavanja teških osjećaja. Roditelji trebaju steći dojam povjerljivosti, otvorenosti, strpljivosti i dostupnosti (21).

Rad s djecom s intelektualnim poteškoćama za medicinsku sestru predstavlja veliki izazov, jer zahtijeva znanje, umijeće, kreativnost. Upravo ona je često prva koja je u prilici susresti se s djetetom kroz rad patronažne službe. Stoga je važno da poznaje osnovne parametre dijagnostike. Osobu s Downovim sindromom, s aspekta zdravstvene njege, potrebno je procjenjivati kao i sve ostale osobe, uz uočavanje problema i planiranje intervencija. Intervencije su usmjerene na rješavanje problema. Uz dijete, tu su najčešće i roditelji kojima je također potrebna pomoć medicinske sestre, u vidu edukacije te dobivanja informacija o mogućim poteškoćama (21).

Budući da se medicinska sestra susreće s različitim stavovima i mišljenjima, tako se upoznaje i s roditeljima koji ne prihvaćaju da im je dijete bolesno. U takvim situacijama bitno je roditelje i njihove stavove ne osuđivati. Potrebno im je vrijeme da se suoče s novonastalom situacijom i pomoć da svoje stavove promijene (22).



Prilikom procjene pacijenta, medicinska sestra je usmjerena na tjelesne, psihološke, duhovne i socijalne potrebe pacijenta i obitelji. Provjerava njihovo zdravstveno stanje te socijalne i ekonomske prilike. Uz anamnestičke podatke, procjena osobe s Downovim sindromom uključuje: pokretljivost, mogućnost i kvalitetu samozbrinjavanja, sudjelovanje u aktivnostima svakodnevnog života, procjenu mentalnog zdravlja, kognitivne funkcije, prisutnost psihijatrijskih simptoma, psihosocijalno funkcioniranje, spremnost okoline za pomoć, dostupnost pomoći, dostupnost zdravstvene skrbi. Zdravstvena njega za djecu oboljelu od Downova sindroma treba biti prilagođena potrebama djece uz holistički pristup (21).

## **2. CILJ RADA**

Glavni cilj ovog rada je ispitati zastupljenost genetičkih formi Downovog sindroma kod osoba citogenetički dokazanih u Laboratoriju za humanu genetiku, Klinike za dječje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split u periodu od 2009. do 2018. godine.

Specifični ciljevi ovog istraživanja su:

1. Utvrditi ukupan broj osoba sa Downovim sindromom citogenetički dokazanih u Laboratoriju za humanu genetiku Klinike za dječje bolesti, KBC – a Split;
2. Ispitati zastupljenost Downova sindroma prema broju živorođene djece u Dalmaciji;
3. Ispitati zastupljenost Downova sindroma prema spolu ispitanika;
4. Ispitati zastupljenost genetičkih formi prema spolu.

Hipoteza istraživanja:

Podaci o učestalosti genetičkih formi kao i zastupljenost prema spolu bit će sukladni podacima iz literature.

## **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ustroj studije**

Specifični ustroj koji se koristio je presječno istraživanje koje je provedeno u periodu od 01.01.2009. do 31.12.2018. Glede načina dobivanja podataka riječ je o opazajnom istraživanju budući da je po kliničkim indikacijama određivan kariotip iz periferne krvi, dok je vremenska orijentacija bila retrospektivna.

### **3.2. Ispitanici**

Svi podaci o ispitanicima korišteni za izradu ovog završnog rada prikupljeni su u Klinici za dječje bolesti, KBC-a Split, u Laboratoriju za humanu genetiku u skladu s etičkim standardima institucionalnog odbora za istraživanje i Helsinškom deklaracijom iz 1964. godine. Retrospektivno smo pregledali citogenetičke nalaze djece s tek dijagnosticiranim Downovim sindromom koja su rođena u rodilištima sljedećih županija: Splitsko-dalmatinska županija, Zadarska županija, Šibensko-kninska županija i Dubrovačko-neretvanska županija.

Podaci o ispitanicima su prikupljeni iz arhive Laboratorija za humanu genetiku Klinike za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split (KBC Split) u razdoblju od 2009. do 2018. godine. Opći podaci svakog ispitanika uključuju: datum rođenja, spol i genetičku formu.

### **3.3. Metode**

Dijagnoze su postavljene na temelju postnatalne dijagnostike, odnosno klasične citogenetičke analize GTG (Gimza-Tripsin-Gimza) – pruganjem u Laboratoriju za

humanu genetiku iz uzoraka periferne krvi ispitanika. Podaci su obrađeni s obzirom na spol i genetičku formu. Etičko povjerenstvo je odobrilo ovo istraživanje (KLASA: 500-03/19-01/65, UR. BROJ: 2181-147-01/06/M.S.-19-2).

## 4. REZULTATI

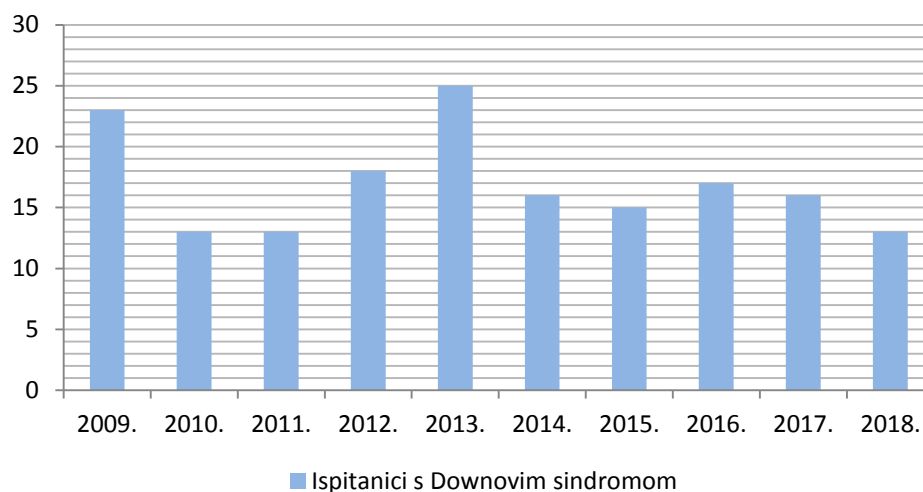
### 4.1. Ukupan broj ispitanika

U desetogodišnjem razdoblju između 2009. i 2018. godine u Laboratoriju za humanu genetiku na Klinici za dječje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split, citogenetički je dokazano ukupno 169 ispitanika s Downovim sindromom. Od toga je bilo 77 ispitanika ženskog spola (45,56 %) i 92 ispitanika muškog spola (54,44 %) (tablica 1).

Tablica 1. Osobitosti ispitanika s Downovim sindromom (N=169)

Osobitost	Vrijednost
Spol [ n (%) ], M : Ž	92 (54) : 77 (46)
Broj ispitanika po godini	[ n (%) ]
2009.	23 (13,61)
2010.	13 (7,69)
2011.	13 (7,69)
2012.	18 (10,65)
2013.	25 (14,79)
2014.	16 (9,47)
2015.	15 (8,88)
2016.	17 (10,06)
2017.	16 (9,47)
2018.	13 (7,69)
Ukupno	169 (100)

Najveći broj ispitanika s Downovim sindromom dokazan je u 2013. godini (25 ispitanika), dok je najmanje dokazano u 2010., 2011. i 2018. god. (13 ispitanika) (slika 2).



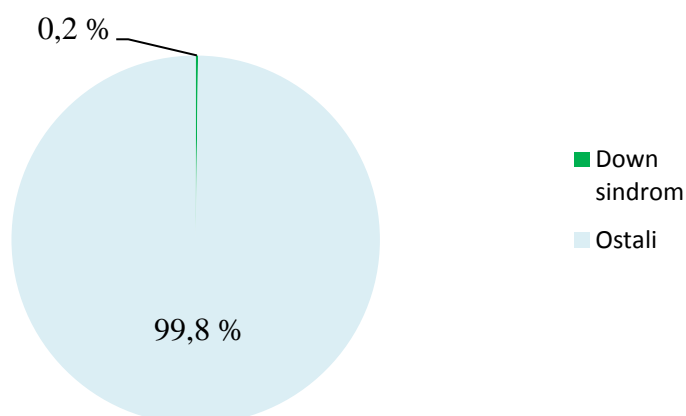
Slika 2. Raspodjela ispitanika s Downovim sindromom po godinama (2009. – 2018.)

Podatke o ukupnom broju citogenetički dokazanih ispitanika s Downovim sindromom smo usporedili s podacima o broju rođenih u desetogodišnjem razdoblju (2009. – 2018. god.) u četiri dalmatinske županije (Splitsko-dalmatinska, Šibensko-kninska, Zadarska i Dubrovačko-neretvanska županija) dobivenim na stranicama Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske (23, 24, 25).

Najveća zastupljenost Downova sindroma, u odnosu na broj rođenih u četiri dalmatinske županije (Splitsko-dalmatinska, Šibensko-kninska, Zadarska i Dubrovačko-neretvanska županija) bio je u 2013. god., kada se od njih 8143 rodilo 25 s Downovim sindromom (0,30%). Najmanji postotak je u 2010. g. – od 9164 rođene osobe, kod njih 13 je dijagnosticiran Downov sindrom (0,14%) (tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela ispitanika s Downovim sindromom u ukupnom broju rođenih u 4 dalmatinske županije (Splitsko-dalmatinska, Šibensko-kninska, Zadarska i Dubrovačko-neretvanska županija) po godinama (2009. – 2018. g.)

	Ukupan broj rođenih n	Rođeni s Downovim sindromom n (%)
2009.	9158	23 (0,25)
<b>2010.</b>	<b>9164</b>	<b>13 (0,14)</b>
2011.	8457	13 (0,15)
2012.	8734	18 (0,20)
<b>2013.</b>	<b>8143</b>	<b>25 (0,30)</b>
2014.	8148	16 (0,19)
2015.	7770	15 (0,19)
2016.	7820	17 (0,21)
2017.	7593	16 (0,21)
2018.	7726	13 (0,16)
Ukupno	82713	169 (0,20)



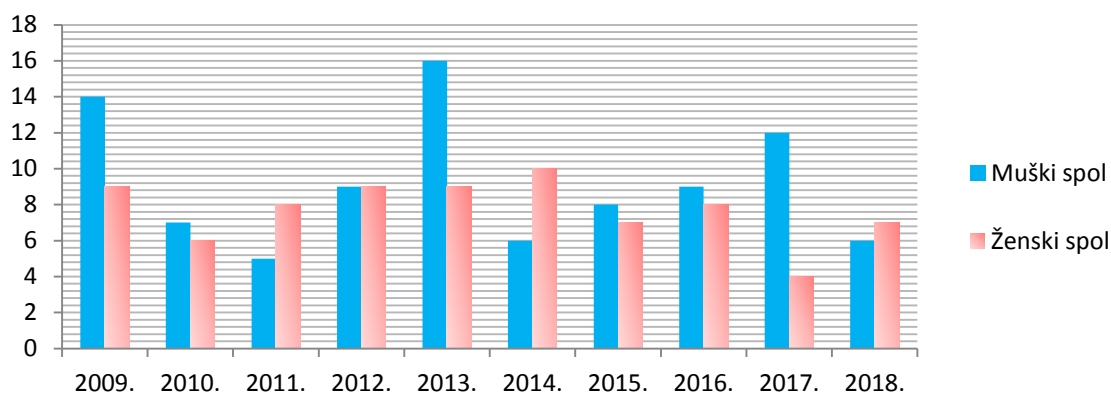
Slika 3. Udio Downovog sindroma u ukupnom broju rođenih u četiri županije (Splitsko-dalmatinska, Šibensko-kninska, Zadarska i Dubrovačko-neretvanska županija) kroz deset godina (2009. – 2018. g.)

Od ukupno 82 713 rođenih u četiri dalmatinske županije (Splitsko-dalmatinska, Šibensko-kninska, Zadarska i Dubrovačko-neretvanska županija) u razdoblju od 2009. – 2018. god., kod njih 169 citogenetički je dijagnosticiran Downov sindromom, odnosno 0,20 % (slika 3).

## 4.2. Spol

Raspodjela ispitanika po spolu u ukupnom broju rođenih u četiri dalmatinske županije (Splitsko-dalmatinska, Šibensko-kninska, Zadarska i Dubrovačko-neretvanska županija) pokazala je pojavu ovog sindroma kod nešto više ispitanika muškog spola (54,44 %).

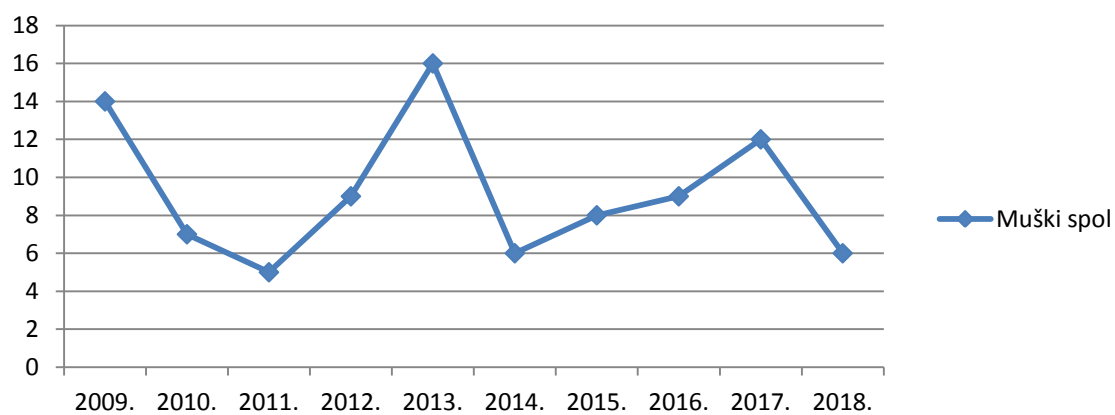
No, zastupljenost ispitanika prema spolu, gledano pojedinačno po godinama varira (slika 4).



Slika 4. Prikaz broja ispitanika s obzirom na spol

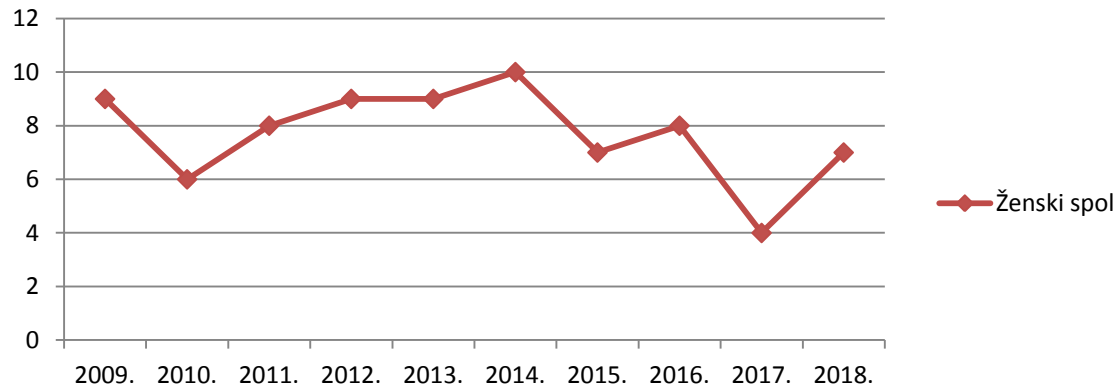
Najveći broj ispitanika muškog spola pojavljuje se u 2013. god., njih 16 (64 %), dok je najmanji broj ispitanika muškog spola u 2011. god., njih 5 (38,5 %) (slika 5).





Slika 5. Prikaz broja ispitanika muškog spola

Najveći broj ispitanika ženskog spola je u 2014. g., ukupno 10 osoba (62,5 %), a najmanji broj u 2017., njih 4 (25 %) (slika 6).

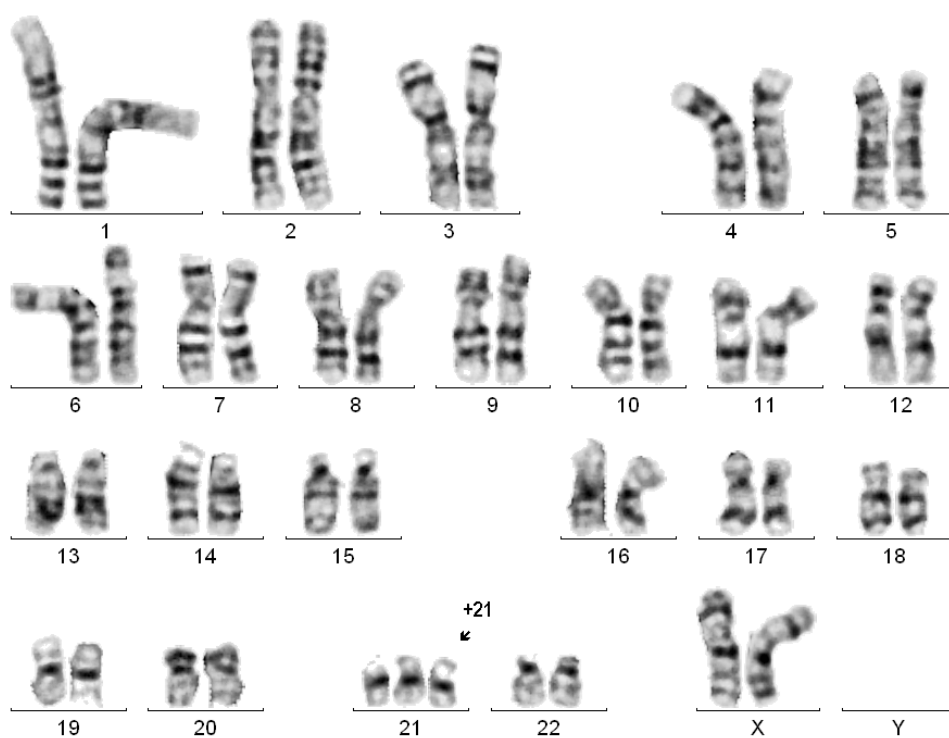


Slika 6. Prikaz broja ispitanika ženskog spola

Jednaka zastupljenost ispitanika ženskog i muškog spola pojavljuje se u 2012. g.

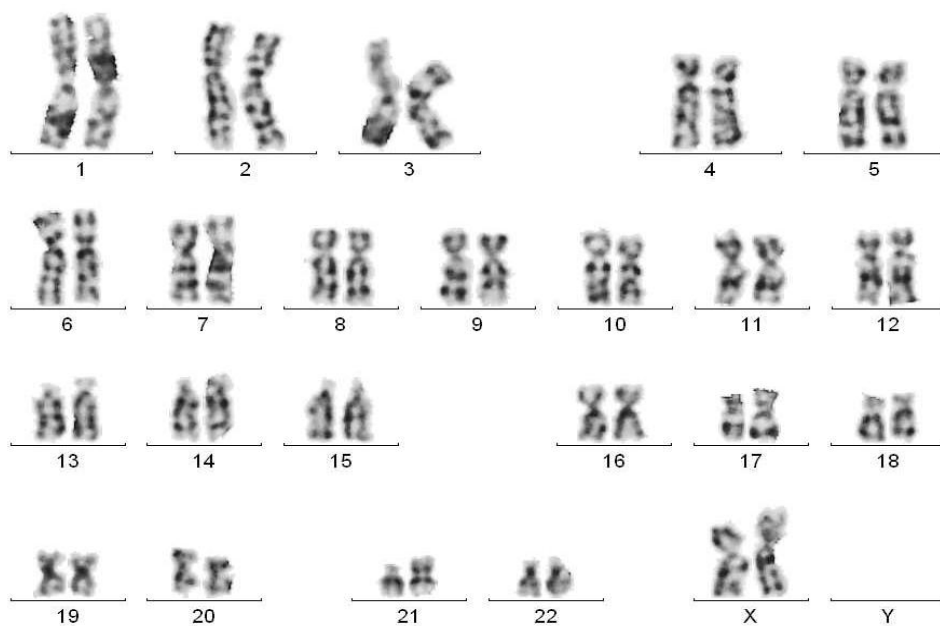
### 4.3. Genetičke forme

Kroz desetogodišnje razdoblje (2009. – 2018. g.) pojavljivala su se tri tipa Downova sindroma. Tu ubrajamo: regularni (slika 7), mozaički i translokacijski tip (slika 8 i 9).



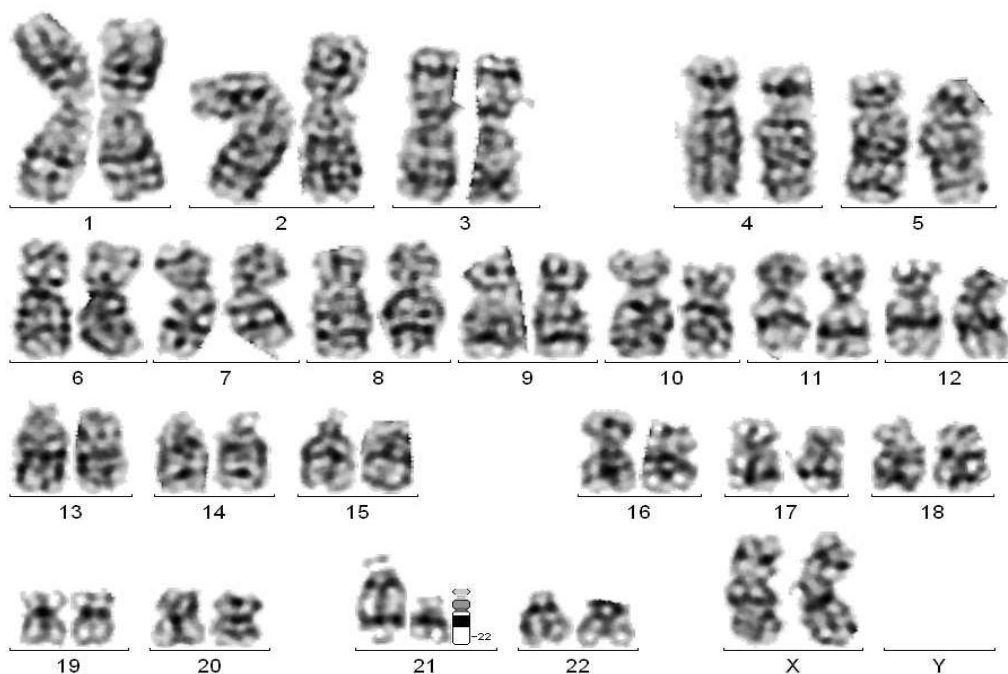
Slika 7. Primjer regularnog tipa Downovog sindroma

Izvor: Laboratorij za humanu genetiku, KBC Split



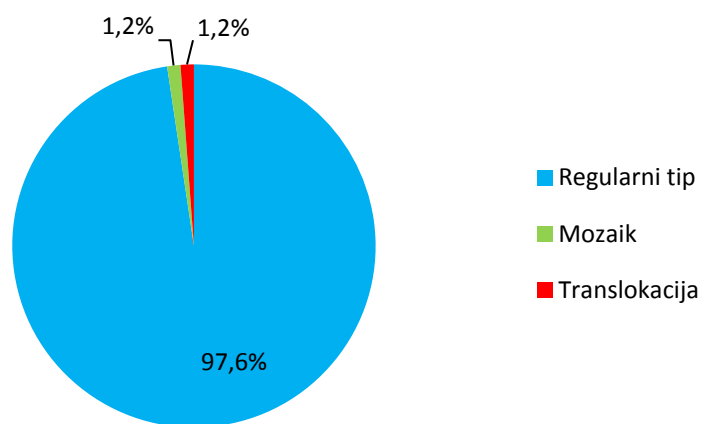
Slika 8. Primjer translokacijskog tipa Downovog sindroma (Robertsonova translokacija)

Izvor: Laboratorij za humanu genetiku, KBC Split

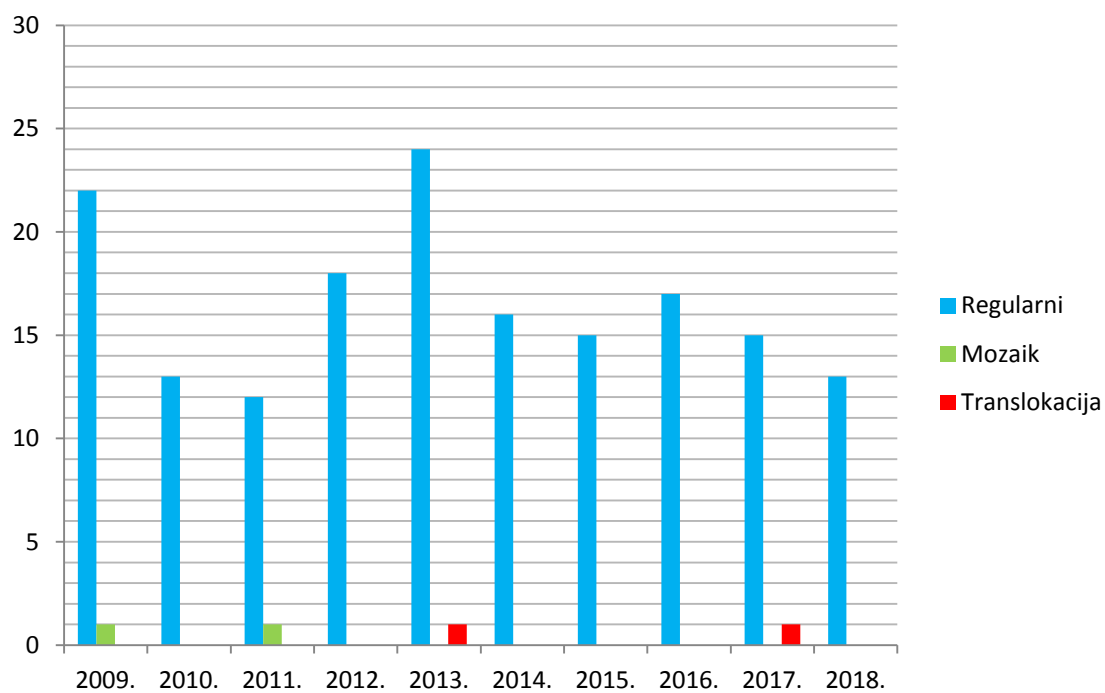


Slika 9. Primjer translokacijskog tipa Downovog sindroma (idicentrik)

Izvor: Laboratorij za humanu genetiku, KBC Split



Slika 10. Zastupljenost tipova Downova sindroma (2009. – 2018.) (N=169)



Slika 11. Učestalost tipova Downova sindroma po godinama

Najzastupljenija genetička forma Downovog sindroma je regularni tip. Ukupan broj osoba s regularnim tipom u razdoblju od 2009. – 2018. g. iznosi 165 (97,6 %). Mozaički i translokacijski tip Downovog sindroma imaju podjednake udjele. Pojavljuje se svaki od njih u 2 slučaja (1,2 %) (slika 10). Mozaični tip Downova sindroma pojavljuje se u 2009. i 2011. godini, a translokacijski tip u 2013. i 2017. godini (slika 11).

Kariotip osoba s regularnim tipom bilježen je na sljedeći način: „47, XX, +21“ ili „47, XY, +21“ (ovisno o spolu: „47, XX, +21“ – za osobe ženskog spola, „47, XY, +21“ – za osobe muškog spola). Broj 47 označava ukupan broj kromosoma. „XX“ tj. „XY“ označavaju kromosome koji određuju spol, a „+21“ označava kromosom koji je u višku (slika 12).

Mozaični tip i njegov kariotip označen je sa: „47, XX, +21 / 46, XX“ – za ženski spol te „47, XY, +21 / 46, XY“ – za muški spol. Tu je vidljiva jedna euploidna loza (potpun normalan broj kromosoma - „46, XX“; „46, XY“) i jedna aneuploidna loza (odstupanje od normalnog broja kromosoma; trisomija - „47, XX, +21“; „47, XY, +21“) (2) (slika 12).

Zabilježena su dva slučaja translokacijskog tipa. U prvom slučaju (2013. g.) radi se o Robertsonovoj translokaciji. Kariotip izgleda ovako: „46, XX, rob (21;21) (q10;q10) +21“. Osoba je ženskog spola. Translokacija se dogodila između istih kromosoma (21), a „q“ označava dugi krak kromosoma (slika 12). U drugom slučaju (2017. g.) riječ je o idicentriku: 46, XX, idic (21) (q22), rijetkom strukturnom poremećaju s dvije kopije dugih krakova kromosoma 21 i mogućom parcijalnom monosomijom.

	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.	2016.	2017.	2018.
1.	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XX,+21
2.	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XY,+21
3.	47, XY,+21 [50] / 46, XY [50]	47, XY,+21	47, XX,+21 [47] / 47, XX [53]	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XX,+21
4.	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XY,+21
5.	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XX,+21
6.	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XY,+21
7.	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XX,+21
8.	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XY,+21
9.	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XX,+21
10.	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XY,+21
11.	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XX,+21
12.	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XY,+21
13.	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	47, XX,+21
14.	47, XX,+21			47, XY,+21	47, XY,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	
15.	47, XY,+21			47, XY,+21	47, XY,+21	47, XX,+21	47, XX,+21	47, XY,+21	46, XX, idic (21) (q22)	
16.	47, XY,+21			47, XY,+21	47, XX,+21	47, XY,+21		47, XX,+21	47, XY,+21	
17.	47, XY,+21			47, XY,+21	47, XX,+21			47, XY,+21		
18.	47, XY,+21			47, XX,+21	47, XY,+21					
19.	47, XY,+21				47, XY,+21					
20.	47, XY,+21				47, XY,+21					
21.	47, XX,+21				47, XX,+21					
22.	47, XX,+21				47, XY,+21					
23.	47, XX,+21				47, XX,+21					
24.					47, XY,+21					
25.					46, XX, rob(21;21) (q10;q10) +21					

Slika 12. Prikaz kariotipa ispitanika (2019. – 2018. god.)

## 5. RASPRAVA

Istraživanjem genetičkih formi Downova sindroma kod osoba citogenetički dokazanih u Laboratoriju za humanu genetiku, Klinike za dječje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split u desetogodišnjem razdoblju (2009. – 2018. g.) pronašli smo 169 ispitanika, a među njima smo pokazali da je najučestaliji regularni tip Downovog sindroma (97,6%) što je u skladu s podacima o prosječnoj učestalosti ovog sindroma iz literature (95%) (4). Kod ovog tipa djeteta ima u svim svojim stanicama trisomiju 21, koja nastaje zbog nerazdvajanja kromosoma 21 u mejozi zametnih prastanica majke, a samo u 10% slučajeva u mejozi zametnih prastanica oca, zbog čega 90% djece ima dva majčina i jedan očev kromosom 21 (2).

Još uvijek se istražuje i nije poznato zašto dolazi do nerazdvajanja kromosoma. Međutim, uočeno je da je kod starijih trudnica povećana vjerojatnost da rode djeteta s Downovim sindromom (6). Prosječna incidencija Downova sindroma u cjelokupnoj populaciji, bez obzira na dob majke iznosi 1:650-ero novorođene djece (0,15%) (2). Laboratorij za humanu genetiku, Klinike za dječje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split je jedini laboratorij koji vrši citogenetičku potvrdu dijagnoze Downova sindroma u Dalmaciji koja obuhvaća 4 županije: Splitsko-dalmatinsku, Zadarsku, Šibensko-kninsku i Dubrovačko-neretvansku županiju. Ovo istraživanje pokazuje da incidencija Downova sindroma, bez obzira na dob majke, u ukupnom broju rođenih kroz desetogodišnje razdoblje u Dalmaciji iznosi 0,20% što je nešto više od incidencije u općoj populaciji, dok je incidencija u 2011. god. bila 0,15%, što se slaže s podacima iz literature (2).

U mozaičkom tipu Downovog sindroma jedna loza stanica ima trisomiju 21, a druga loza je euploidna. Nerazdvajanje kromosoma nastaje u prvim mitozama tijekom diobe stanica zigote, poslije koncepcije (2). U našem istraživanju 2 su ispitanika s ovim tipom. Ispitanik iz 2009. god. ima 50% euploidne loze, dok ispitanik iz 2011. god. ima 53% euploidne loze.

U translokacijskom tipu Downova sindroma postoje dvije mogućnosti s različitim prognostičkim značenjem. Prva mogućnost je da djeteta naslijedi translocirani kromosom od jednog roditelja koji je miran, fenotipski normalan nositelj balansirane translokacije.

Javljanje ovog tipa Downovog sindroma ne ovisi o životnoj dobi majke. Druga mogućnost je da roditelji imaju normalan kariogram pa se radi o novoj pojavi ili *de novo* translokaciji u gametama roditelja koju dijete naslijedi (2). Naše istraživanje je pokazalo da se u oba slučaja translokacijskog tipa, koja su se pojavila kod 2 ispitanika (2013. i 2017. god.), radi o *de novo* kromosomskoj promjeni, odnosno roditelji ispitanika su imali normalan kariogram i nisu bili nositelji.

Od ukupno 169 ispitanika s Downovim sindromom, njih 54,44% je muškog spola. To možemo povezati i s ostalim istraživanjima koja govore o podjednakoj raspodjeli po spolu s nešto većom učestalošću muškaraca s Downovim sindromom. Dakle, podatci o pojavnosti Downovog sindroma s obzirom na spol, za spomenuto desetogodišnje razdoblje, koji su prikupljeni u Laboratoriju za humanu genetiku KBC-a Split, slažu se sa postotkom pojavnosti Downova sindroma na razini Hrvatske (5). Ispitanici s mozaičnim tipom Downova sindroma bila su ženskog i muškog spola, dok su oba ispitanika s translokacijskim tipom bili ženskog spola.

Postoje brojna istraživanja o učestalosti pojedinih tipova Downovog sindroma u populacijama. Možemo izdvojiti podatke iz jednog izvora koji govore da je najčešći regularni tip s učestalošću 95% (4). U drugom izvoru pronalazimo podatak o pojavi regularnog tipa u 92% slučajeva Downova sindroma (2).

Ovim istraživanjem smo potvrdili da je i u našoj populaciji (Dalmacija) najučestaliji regularni tip Downova sindroma što se slaže s podacima drugih istraživanja.



## 6. ZAKLJUČCI

Na temelju rezultata provedenog presječnog retrospektivnog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- U Laboratoriju za humanu genetiku na Klinici za dječje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split (KBC – Split) u razdoblju od 2009. – 2018. godine citogenetički je dokazano 169 osoba s Downovim sindromom;
- Od ukupno 82 713 rođenih u četiri dalmatinske županije (Splitsko-dalmatinska, Šibensko-kninska, Zadarska i Dubrovačko-neretvanska županija) u desetogodišnjem razdoblju (2009. – 2018. god.), kod njih 169 citogenetički je dijagnosticiran Downov sindrom (0,20%);
- Podjednaka je raspodjela po spolu s nešto većom učestalošću muškaraca (54,44%);
- Među 169 ispitanika zastupljena su sva tri tipa Downovog sindroma;
- Regularni tip je najzastupljeniji (97,6%), što znači da je najčešći uzrok nastanka Downova sindroma nerazdvajanje kromosoma;
- Mozaički i translokacijski tip zastupljeni su s podjednakom učestalošću (1,2%);
- Navedeni podatci se podudaraju s podacima iz literature.

## 7. LITERATURA

1. Turnpenny P, Ellard S. Emeryjeve osnove medicinske genetike: Kromosomi i dioba stanice. 14th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
2. Mardešić D i sur. Pedijatrija: Nasljedne i prenatalno stečene bolesti. 8th ed. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
3. Turnpenny P, Ellard S. Emeryjeve osnove medicinske genetike: Kromosomski poremećaji. 14th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
4. Čulić V. Kliničke osobitosti i osnove citogenetike. In: Čulić V, Čulić S, editors. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković; Udruga za sindrom Down - 21; 2009.
5. Vuković D, Tomić-Vrbić I, Pucko S, Marciuš A i sur. Down sindrom vodič za roditelje i stručnjake: Povijest Down sindroma. 4th ed. Zagreb: Hrvatska zajednica za Down sindrom; 2014. [Pristupljeno 16.08.2019.] Dostupno na: [http://www.zajednica-down.hr/attachments/article/100/prirucnik\\_down\\_sindrom\\_04\\_web.pdf](http://www.zajednica-down.hr/attachments/article/100/prirucnik_down_sindrom_04_web.pdf)
6. Barišić I. Genetika i genetsko informiranje. In: Čulić V, Čulić S, editors. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković; Udruga za sindrom Down - 21; 2009.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018. [Pristupljeno 16.08.2019.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-javno-zdravstvo/svjetski-dan-osoba-s-downovim-sindromom/>
8. Erceg M. Epidemiologija. In: Čulić V, Čulić S, editors. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković; Udruga za sindrom Down - 21; 2009.
9. Benjak T i sur. Izvješće o osobama s invaliditetom u Republici Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2019. [Pristupljeno 16.08.2019.] Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/05/Invalidi\\_2019.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/05/Invalidi_2019.pdf)
10. Čulić V. Kliničko praćenje. In: Čulić V, Čulić S, editors. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković; Udruga za sindrom Down - 21; 2009.

11. Rešić B. Psihomotorni razvoj. In: Čulić V, Čulić S, editors. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković; Udruga za sindrom Down - 21; 2009.
12. Gabrić-Pandurić D. Bolesti usne šupljine i orofacijalnog područja. In: Čulić V, Čulić S, editors. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković; Udruga za sindrom Down - 21; 2009.
13. Bagić I, Škrinjarić I. Prevalencija zubnog karijesa kod Downovog sindroma. Acta stomatologica Croatica [Internet]. 1993 [Pristupljeno 17.08.2019.];27(4):273-279. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/100553>
14. Antičević D. Ortopedske bolesti. In: Čulić V, Čulić S, editors. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković; Udruga za sindrom Down - 21; 2009.
15. Karaman K. Očne bolesti. In: Čulić V, Čulić S, editors. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković; Udruga za sindrom Down - 21; 2009.
16. Karlica D, Skelin S, Čulić V, Galetović D, Znaor Lj, Karlica H i sur. The Ophthalmic Anomalies in Children with Down Syndrome in Split-Dalmatian County. Collegium antropologicum [Internet]. 2011 [Pristupljeno 19.08.2019.];35(4):1115-1118. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/75615>
17. Puizina-Ivić N. Kožne bolesti. In: Čulić V, Čulić S, editors. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković; Udruga za sindrom Down - 21; 2009.
18. Čulić S. Hematološke i onkološke bolesti. In: Čulić V, Čulić S, editors. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković; Udruga za sindrom Down - 21; 2009.
19. Karelović D. Prenatalna dijagnostika. In: Čulić V, Čulić S, editors. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković; Udruga za sindrom Down - 21; 2009.
20. Turnpenny P, Ellard S. Emeryjeve osnove medicinske genetike: Prenatalno testiranje i genetika reprodukcije. 14th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
21. Šoštarić N. Uloga medicinske sestre u životu djece s Down sindromom /Završni rad/. Varaždin: Sveučilište Sjever; 2018.

22. Vešligaj N. Downov sindrom – biokemija bolesti i sestrinski pristup dijagnozi i terapiji /Završni rad/. Bjelovar: Veleučilište u Bjelovaru; 2016.

23. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske [Internet]. Zagreb: Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske; 2013. [Pristupljeno 06.09.2019.]. Prirodno kretanje stanovništva Republike Hrvatske u 2012.; Dostupno na: [https://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/publication/2013/07-01-01\\_01\\_2013.htm](https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2013/07-01-01_01_2013.htm)

24. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske [Internet]. Zagreb: Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske; 2018. [Pristupljeno 06.09.2019.]. Prirodno kretanje stanovništva Republike Hrvatske u 2017.; Dostupno na: [https://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/publication/2018/07-01-01\\_01\\_2018.htm](https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2018/07-01-01_01_2018.htm)

25. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske [Internet]. Zagreb: Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske; 2019. [Pristupljeno 06.09.2019.]. Prirodno kretanje stanovništva Republike Hrvatske u 2018.; Dostupno na: [https://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/publication/2019/07-01-01\\_01\\_2019.htm](https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2019/07-01-01_01_2019.htm)

## 8. SAŽETAK

**Cilj:** Glavni cilj ovog rada je ispitati zastupljenost genetičkih formi Downovog sindroma kod osoba citogenetički dokazanih u Laboratoriju za humanu genetiku, Klinike za dječje bolesti, KBC-a Split u periodu od 2009. do 2018. godine.

**Metode:** Retrospektivno smo pregledali citogenetičke nalaze djece s tek dijagnosticiranim Downovim sindromom koja su rođena u rodilištima sljedećih županija: Splitsko-dalmatinska županija, Zadarska županija, Šibensko-kninska županija i Dubrovačko-neretvanska županija. Dijagnoze su postavljene na temelju postnatalne dijagnostike klasičnom citogenetičkom analizom u Laboratoriju za humanu genetiku iz uzoraka periferne krvi ispitanika. Podaci su obrađeni s obzirom na spol i genetičku formu.

**Rezultati:** U desetogodišnjem razdoblju između 2009. i 2018. godine citogenetički je dokazano 169 ispitanika s Downovim sindromom. Od toga je bilo 77 žena (45,56 %) i 92 muškarca (54,44 %). Najveći broj ispitanika bio je u 2013. godini (25), a najmanji u 2010., 2011. i 2018. god. (13). Od ukupno 82713 rođenih u spomenute 4 županije kod 169 je citogenetički dokazan Downov sindromom što daje učestalost od 0,20%. Najzastupljenija genetička forma je regularni tip, ukupno njih 165 (97,6%). Mozaički i translokacijski tip Downovog sindroma imaju podjednake udjele. Svaki od njih se pojavljuje u dva slučaja (1,2%).

**Zaključci:** Na temelju gore navedenih rezultata zaključujemo da se naši podaci podudaraju s podacima o općoj populaciji iz literature te se iz tog razloga hipoteza ovog istraživanja prihvaća.

## 9. SUMMARY

**Aim:** The main aim of this work is to examine the presence and genetic forms of persons with Down syndrome, cytogenetically proven in the Laboratory of Human Genetics in Children's Clinical Hospital, in Clinical Hospital Centre in Split for a ten-year period, i.e. for the period from year 2009 to 2018.

**Methods:** We have retrospectively examined the cytogenetic test results of children diagnosed with Down syndrome who are born in maternity wards of the following counties: Split-Dalmatia County, Zadar County, Šibenik-Knin County and Dubrovnik-Neretva County. The diagnoses have been made based on postnatal diagnosis by classical cytogenetic analysis, from peripheral blood samples in the Laboratory of Human Genetics. The data have been processed with regard to gender and genetic form.

**Results:** In the ten-year period from 2009 to 2018, 169 of Down syndrome patients have been cytogenetically proven. Out of that number, 77 were female (45, 56%) and 92 were male (54, 44%). The greatest number of examinees was in 2013 (25), while the smallest number was in 2010, 2011 and 2018 (13). From the total number of 82 713 children born in the four counties previously mentioned, 169 of them are cytogenetically diagnosed with Down syndrome which makes its incidence 0, 20%. The most common genetic form is trisomy 21, all together 165 of them (97, 6%). Mosaicism and translocation as two other types of Down syndrome hold equal shares. Each of them occurs in two cases (1, 2%).

**Conclusions:** Based on the above mentioned results we can conclude that our data correspond to the data about general population from bibliography, hence the hypothesis of this research is accepted.

## 10. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci

Ime i prezime: Danica Bebek  
Adresa: Fra Lucijana Kordića 8, 88320 Ljubuški, Bosna i Hercegovina  
E – mail: danica.bebek@gmail.com  
Datum rođenja: 01.10.1996.

### Obrazovanje

2016. – 2019. - Preddiplomski sveučilišni studij sestrinstva, Sveučilišni odjel  
zdravstvenih studija, Sveučilište u Splitu  
2011. – 2015. - Opća gimnazija, Ljubuški  
2003. – 2011. - Osnovna škola Marka Marulića, Ljubuški

### Dodatne informacije

- Poznavanje rada na računalu u MS Office – u
- Aktivno znanje engleskog jezika
- Pasivno znanje njemačkog jezika