

Utjecaj demografskih i socioekonomskih čimbenika na prevalenciju sindroma autosomnih kromosomskih anomalija u poslijeratnoj Bosni i Hercegovini

¹ Jure Pupiće-Bakrač

² Tomica Božić

³ Ana Pupiće-Bakrač

⁴ Ivan Lasić

⁵ Tatjana Barišić

¹ Centar urgentne medicine i hitnog bolničkog prijema, Sveučilišna klinička bolnica Mostar

² Klinika za pedijatriju, Sveučilišna klinička bolnica Mostar

³ Odjel za obiteljsku medicinu, Dom zdravlja Mostar

⁴ Centar za medicinsku fiziku i zaštitu od zračenja, Sveučilišna klinička bolnica Mostar

⁵ Klinika za ginekologiju i porodništvo, Sveučilišna klinička bolnica Mostar

Sažetak

Uvod: Sindromi autosomnih kromosomskih anomalija imaju prevalenciju od 1 : 500 kod živorođene djece, a često su praćeni teškim zdravstvenim i društvenim problemima. Osim starije dobi majke u trenutku začeća, malo se zna o faktorima rizika za njihov razvoj.

Ispitanici i metode: U istraživanju je sudjelovalo 97 ispitanika s dijagnosticiranim sindromima autosomnih kromosomskih anomalija rođenih u razdoblju od 2000. do 2015., s mjestom stanovanja u tri županije Federacije Bosne i Hercegovine. Provedeno je povijesno kohortno istraživanje, a analizirana je prevalencija sindroma s obzirom na mjesto stanovanja roditelja u ruralnoj ili urbanoj sredini te na indeks razvijenosti općina iz kojih dolaze.

Rezultati: Od 50 458 živorođene djece u razdoblju od 2000. do 2015. godine sindromi autosomnih kromosomskih

anomalija otkriveni su u 97 (0,19 %) novorođenčadi. Od ukupnog broja živorođene djece 21 116 ih je rođeno u urbanom području, a 29 342 u ruralnom području. U istom je periodu u urbanom području zabilježeno 30 (0,14 %), a u ruralnom 67 (0,23 %) oboljelih. Prevalencija sindroma autosomnih kromosomskih anomalija u 11 različitih općina, razvrstanih po indeksu razvijenosti, u razdoblju od 2007. do 2015. godine bila je 0,19 % u skupini općina indeksa razvijenosti > 100, a 0,30 % u skupini < 100.

Zaključak: Analizom prevalencije sindroma autosomnih kromosomskih anomalija utvrđeno je da je mjesto stanovanja roditelja u ruralnoj sredini Federacije Bosne i Hercegovine čimbenik rizika za njihov razvoj.

Skraćenice:

SAKA – sindromi autosomnih kromosomskih anomalija

SKB Mostar – Sveučilišna klinička bolnica Mostar

IR – indeks razvijenosti

Ključne riječi: kromosomske aberacije, sindrom, rizični faktori

Datum primitka: 10.09.2018.

Datum prihvatanja: 15.10.2018.

DOI: 10.24141/1/4/2/2

Adresa za dopisivanje:

Jure Pupiće-Bakrač, dr. med.

Centar urgentne medicine i hitnog bolničkog prijema, Sveučilišna klinička bolnica Mostar, Bijeli brijeg b. b., 88000 Mostar, Bosna i Hercegovina

email: jureppbkr2@gmail.com

tel.: +385 98 9764 788

1. Uvod

Kromosomske anomalije predstavljaju promjene u genomu stanica koje se često očituju teškim kliničkim sindromima sa zahvaćanjem brojnih vitalnih organskih sustava, uključujući i poremećaj mentalnog razvoja. Mogu biti posljedica promjena broja ili građe kromosoma, a mogu zahvatiti somatske ili spolne kromosome. Numeričke anomalije (aneuploidije) najčešće su uzrokovane greškom u diobi roditeljske gamete, kada ne dolazi do razdvajanja homolognog para kromosoma u prvoj mejotičkoj diobi ili izostaje razdvajanje sestrinskih kromatida u drugoj mejotičkoj diobi. Tako formirane gamete imaju kromosom viška ili kromosom manjka i pri spajanju s gametom drugog roditelja stvara se zigota s trisomijom ili monosomijom. Poseban je termin za abnormalnost u broju kromosoma mozaicizam. Taj pojam podrazumijeva postojanje dviju ili više populacija stanica u istom organizmu, a nastaje uslijed nerazdvajanja tijekom postzigotne mitoze stanica embrija. Strukturne anomalije kromosoma javljaju se uslijed gubitka, viška ili preraspodjele genetičkog materijala u stanicama. U slučaju da se dogode tijekom diobe somatskih stanica većinom nemaju kliničko značenje, međutim, ako se pojave tijekom gametogeneze, vrlo su važne jer se poremećaj prenosi u sve somatske stanice kćeri. Najčešći su oblici strukturnih anomalija: translokacija, delecija, duplikacija, inverzija, prstenasti kromosom i izokromosom.^{1,2,3}

Kromosomske anomalije znatno su učestalije nego što se to općenito misli. Procjenjuje se da približno 1 od 200 živorođenih ima neki oblik abnormalnosti kromosoma.⁴ Od tog broja oko dvije trećine slučajeva odnosi se na balansirane strukturne promjene autosoma koje u velikom broju slučajeva prolaze klinički neopaženo te na anomalije spolnih kromosoma. U otprilike jednoj trećini slučajeva riječ je o aneuploidiji i nebalansiranim strukturnim promjenama autosomnih kromosoma, koje se prezentiraju kliničkom slikom jednog od sindroma autosomnih kromosomskih anomalija (SAKA), ovisno o tome koji je kromosom ili koja area kromosoma zahvaćena. Ukupna prevalencija SAKA-a iznosi 1 na 500 živorođenih.^{4,5} Prevalencija kromosomskih anomalija kod fetusa iz abortiranih trudnoća mnogo je veća. Procjenjuje se da kod oko 60 % pobačaja u prvom tromjesečju fetusi imaju kromosomske abnormalnosti.^{6,7} Čak oko 10 % spermija kod zdravoga plodnog muškarca nosi neku kromosomsku anomaliju.^{8,9}

Između pojedinih tipova SAKA-a postoji velika razlika u prevalenciji. U nastavku su nabrojani SAKA-i koji su predmetom ovog istraživanja. Redoslijedom po učestalosti pojavljivanja to su: Downov sindrom (trisomija 21), s prevalencijom od 1 : 660 živorođenih; Edwardsov sindrom (trisomija 18) s prevalencijom od 1 : 3500 živorođenih; Patauov sindrom (trisomija 13) s prevalencijom od 1 : 7000 živorođenih; Di Georgeov sindrom (delecija 22q11) s prevalencijom od 1 : 4000 živorođenih, Williamsov sindrom (delecija 7q11.23) s prevalencijom od 1 : 7500 živorođenih, Wolf-Hirschhornov sindrom (delecija 4p) s prevalencijom od 1 : 50 000 živorođenih te Kleeftstrain sindrom (delecija 9q34) s prevalencijom od 1 : 200 000 živorođenih.^{10,11,12} Zbog velikog broja anomalija i simptoma koji su zajednički većem broju sindroma, međusobno razlikovanje prema fenotipu, tj. kliničkoj slici ponekad je vrlo teško. Poremećaji koji upućuju na mogućnost postojanja kromosomske aberacije jesu zaostajanje u mentalnom razvoju, nizak rast, malformacije odnosno dismorfije lica, šaka i stopala, malformacije spolnih organa, patološki dermatoglifi te malformacije mozga, bubrega i probavnog trakta.¹³

O faktorima rizika za rođenje djece sa SAKA-om još se uvijek vrlo malo zna. Većina dosadašnjih istraživanja bila je usmjerena na traženje faktora rizika kod majki pacijenata, a jedini je dosad dokazani faktor starija dob majke u trenutku začeća.^{14,15,16,17,18} Također, područja koja su dosad istraživana uglavnom odgovaraju teritoriju zapadnih zemalja, koji demografski i socioekonomski znatno odstupaju od regija jugoistočne Europe. Jugozapadni dio Federacije BiH predstavlja zanimljivo područje za istraživanje, ponajviše zbog posljedica koje su proizašle iz devastirajućeg rata u Bosni i Hercegovini između 1992. i 1995. godine. Neke su od njih varijabilna populacija koja uključuje stanovništvo tri različite nacionalnosti i religije, širok raspon u razvijenosti pojedinih županija i općina te prisutnost vjerskog fundamentalizma koji je usko povezan s čimbenicima kao što su: slab protok genskog materijala između stanovništva različitog porijekla, vrlo niska stopa induciranih pobačaja, mjestimično prisutna endogamija i krvno srodstvo bračnih partnera itd.

Cilj je ovog rada ispitati utjecaj različitih čimbenika na prevalenciju SAKA-a, u prvom redu onih demografske (urbano/ruralno mjesto stanovanja roditelja) i socioekonomske prirode (indeks razvijenosti općina stanovanja).

2. Ispitanici i metode

2.1. Mjesto i vrijeme studije

Mjesto provođenja ispitivanja bile su tri županije Federacije Bosne i Hercegovine (BiH): Hercegovačko-neretvanska, Zapadnohercegovačka i Hercegbosanska županija. Svi pacijenti sa SAKA-om iz navedenih županija gravitiraju na dijagnostiku i liječenje u Sveučilišnu kliničku bolnicu Mostar (SKB Mostar), koja je regionalni centar tercijarne zdravstvene njege. Vremenski okvir u kojem je istraživano bio je od 2000. do 2015. godine.

2.2. Ispitanici

Ispitanici u ovom istraživanju su bila sva živorođena djeca s dijagnosticiranim sindromima numeričkih ili strukturnih (nebalansiranih) autosomnih kromosomskih anomalija rođena u zadanom periodu, s mjestom stanovanja u zadanom teritoriju, liječena u SKB-u Mostar. Dijagnoza je temeljena na kliničkoj slici i citogenetskom nalazu. Uključeni su svi živorođeni koji imaju dijagnosticiran SAKA. Isključeni su oni koji imaju sindrome gonosomnih kromosomskih anomalija, balansirane strukturne promjene autosoma, marker kromosome te monogenetske nasljedne bolesti. Jedan ispitanik koji je imao dvostruku autosomno-spolnu kromosomsku anomaliju (Down-Klinefelter) uključen je u istraživanje. Fetus iz abortiranih trudnoća i mrtvorodenčad nisu analizirani. Istraživana je prevalencija SAKA-a u urbanim i ruralnim sredinama te prevalencija u pojedinim općinama s obzirom na njihov indeks razvijenosti (za razdoblje od 2007. do 2015. godine). Urbanim sredinama smatrana su mjesta koja imaju status grada (Mostar i Široki Brijeg), a ostala mjesta ruralnima. U istraživanju je sudjelovalo 97 ispitanika.

2.3. Metode i parametri istraživanja

Provedeno je povijesno kohortno istraživanje nad ispitanicima koji ispunjavaju kriterije, a rođeni su u zadanom periodu i teritoriju. Podaci o ispitanicima prikupljeni su iz medicinske dokumentacije na Klinici za pedijatriju SKB-a Mostar. Iz povijesti bolesti upotrijebljeni su sljedeći podaci: datum rođenja, spol, citogenetski nalaz (dijagnoza) i mjesto stanovanja (adresa) roditelja.

Citogenetski nalaz napravljen je u 86 ispitanika, a u 11 slučajeva Downova sindroma roditelji su odbili analizu

navodeći vjerske razloge. U tim slučajevima dijagnoza je uspostavljena isključivo kliničkim pregledom, tj. na temelju fenotipa karakterističnog za Downov sindrom. Vrsta uzorka za citogenetsku analizu bila je periferna krv. Primijenjena je metoda GTG pruganja (na nivou pruganja 400 – 500 pruga). Pretrage su rađene u citogenetskim laboratorijima u Sarajevu, Splitu i Zagrebu.

Podaci o sveukupnom broju živorođene novorođenčadi u zadanom periodu s mjestom prebivališta u gradovima i mjestima tri istraživane županije preuzeti su iz statističkih biltena demografske statistike, sa službene mrežne stranice Federalnog zavoda za statistiku (dostupno na: <http://fzs.ba/index.php/publikacije/godisnji-bilteni/stanovnistvo-i-registar>).

Podaci o indeksu razvijenosti pojedinih općina triju istraživanih županija preuzeti su iz analiza: Socioekonomski pokazatelji razvoja po općinama u FBiH, za razdoblje od 2007. do 2015. godine, sa službene mrežne stranice Federalnog zavoda za programiranje razvoja (dostupno na: <http://www.fzzpr.gov.ba/bs/pubs/3/3/publikacije>). Istraživane su sljedeće općine: Čitluk, Mostar, Široki Brijeg, Posušje, Grude, Ljubuški, Čapljina, Tomislavgrad, Konjic, Stolac i Prozor. Prilikom utvrđivanja zbirnog indeksa razvijenosti svake općine u Federaciji BiH primijenjeni su sljedeći pokazatelji: stupanj zaposlenosti stanovništva, stupanj nezaposlenosti stanovništva, broj učenika osnovnih i srednjih škola na 1000 stanovnika, odsutno stanovništvo u odnosu na popis iz 1991. godine i porezni prihodi po općinama po glavi stanovnika. Indeks razvijenosti kompozitni je pokazatelj koji se računa kao ponderirani prosjek navedenih društveno-gospodarskih pokazatelja radi mjerenja stupnja razvijenosti jedinica lokalne i područne (regionalne) samouprave te se na temelju odstupanja vrijednosti pokazatelja od državnog prosjeka (100 %) vrši rangiranje jedinica lokalne i područne (regionalne) samouprave. U 1. skupinu razvrstane su jedinice lokalne samouprave čija je vrijednost indeksa razvijenosti manja od 50 % prosjeka Federacije BiH. U 2. skupinu razvrstane su jedinice lokalne samouprave čija je vrijednost indeksa razvijenosti između 50 % i 75 % prosjeka Federacije BiH. U 3. skupinu razvrstane su jedinice lokalne samouprave čija je vrijednost indeksa razvijenosti između 75 % i 100 % prosjeka Federacije BiH. U 4. skupinu razvrstane su jedinice lokalne samouprave čija je vrijednost indeksa razvijenosti između 100 % i 125 % prosjeka Federacije BiH. U 5. skupinu razvrstane su jedinice lokalne samouprave čija je vrijednost indeksa razvijenosti veća od 125 % prosjeka Federacije BiH.

2.4. Statistička obrada podataka

Nakon dobivenih potrebnih podataka započeto je provođenje statističke analize. Upotrijebljen je programski sustav SPSS for WINDOWS (inačica 13.0. SPSS Inc. Chicago, Illinois, SAD) i Microsoft Excel (inačica Office 2007, Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD). O izboru statističkih testova provedene su konzultacije sa statističarom. Nominalne varijable prikazane su kao apsolutna (broj) i relativna (postotak) učestalost; Hi-kvadrat test primijenjen je za analizu razlika između kategoričkih varijabli. Značajnost razlika utvrđenih statističkim testiranjem bila je iskazana na razini $p < 0,05$.

je bilo porijeklom iz urbanog područja, a 29 342 iz ruralnog područja. U istom periodu u urbanom je području zabilježeno 0,14 % (N = 30), a u ruralnom 0,23 % (N = 67) SAKA-a ($\chi^2 = 4,11$; $p < 0,05$) (tablica 1).

Tijekom navedenog razdoblja prevalencija SAKA-a pokazivala je izmjeničan rast i pad u vremenu, kako u urbanim tako i u ruralnim sredinama, s najvišom ukupnom prevalencijom (N = 13) 2010. godine, a najmanjom (N = 2) 2005. godine. U urbanim sredinama prevalencija je najviša (N = 4) bila 2002. i 2010., a najmanja (N = 0) 2003., 2004., 2007. i 2015. godine. U ruralnim sredinama prevalencija je najviša (N = 9) bila 2010., a najmanja (N = 1) 2005. i 2008. godine. Prosječan godišnji broj slučajeva iznosio je 6,06 u skupini svih ispitanika, 1,87 u skupini ispitanika porijeklom iz urbanih sredina te 4,19 u skupini iz ruralnih sredina.

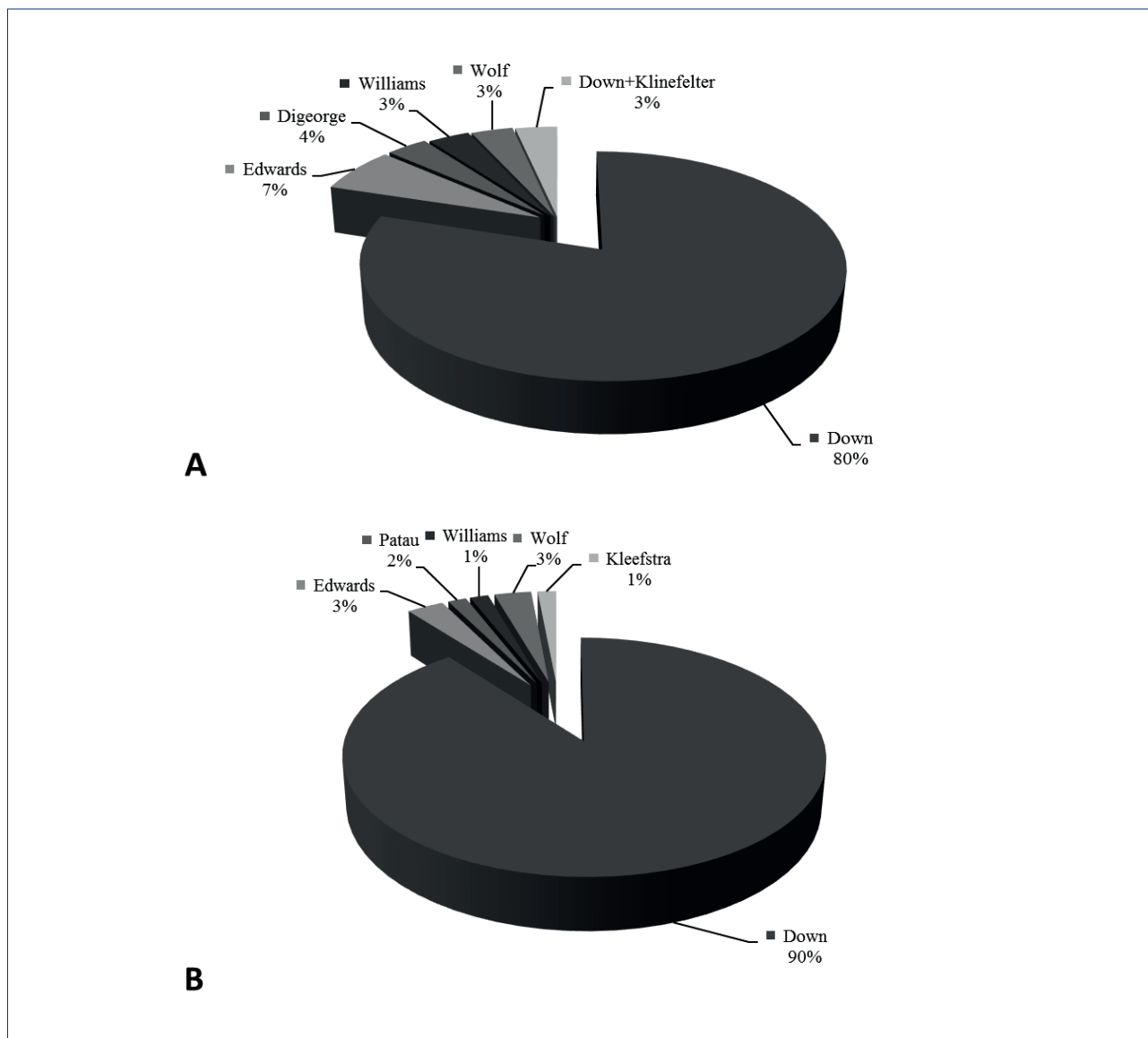
U urbanim sredinama prevalencija pojedinih SAKA-a bila je sljedeća: Downov sindrom u 80 % (N = 24), Edwardsov sindrom u 6,67 % (N = 2), DiGeorgeov, Williamsov i Wolf-Hirschhomov sindrom te kombinacija Down+Klinefelter u po 3,33 % (N = 1) slučajeva (slika 1A); a u ruralnim sredinama: Downov sindrom u 89,55 % (N = 60), Edwardsov i Wolf-Hirschhomov sindrom u po 2,99 % (N = 2), a

3. Rezultati

Od 50 458 živorođene djece u razdoblju od 2000. do 2015. godine SAKA su otkriveni u 0,19 % (N = 97) novorođenčadi. Od ukupnog broja živorođene djece 21 116 ih

Tablica 1. Prevalencija SAKA-a u sveukupnoj urbanoj i ruralnoj populaciji prikazana po godinama u razdoblju od 2000. do 2015.; SAKA – sindromi autosomnih kromosomskih anomalija, N – broj, S – sveukupno, U – urbano, R – ruralno.

God.	N živorođeni S	N SAKA S	N SAKA / N živorođeni S	N živorođeni U	N SAKA U	N SAKA / N živorođeni U	N živorođeni R	N SAKA R	N SAKA / N živorođeni R
2000.	3415	6	0,18 %	1440	1	0,07 %	1975	5	0,25 %
2001.	3250	7	0,22 %	1337	1	0,07 %	1913	6	0,31 %
2002.	3270	6	0,18 %	1337	4	0,30 %	1933	2	0,10 %
2003.	3489	5	0,14 %	1291	0	0,00 %	2198	5	0,23 %
2004.	3307	4	0,12 %	1282	0	0,00 %	2025	4	0,20 %
2005.	3157	2	0,06 %	1254	1	0,08 %	1903	1	0,05 %
2006.	3032	6	0,20 %	1213	2	0,16 %	1819	4	0,22 %
2007.	2951	5	0,17 %	1225	0	0,00 %	1726	5	0,29 %
2008.	3129	3	0,10 %	1352	2	0,15 %	1777	1	0,06 %
2009.	3030	7	0,23 %	1313	3	0,23 %	1717	4	0,23 %
2010.	3206	13	0,41 %	1378	4	0,36 %	1828	9	0,49 %
2011.	3047	6	0,20 %	1336	3	0,22 %	1711	3	0,18 %
2012.	3165	6	0,19 %	1363	3	0,22 %	1802	3	0,17 %
2013.	3033	10	0,33 %	1308	3	0,23 %	1725	7	0,41 %
2014.	3073	7	0,23 %	1408	3	0,21 %	1665	4	0,24 %
2015.	2904	4	0,14 %	1279	0	0,00 %	1625	4	0,25 %



Slika 1A) Raspodjela SAKA-a po tipu u urbanim sredinama 2000. – 2015.

Slika 1B) Raspodjela SAKA-a po tipu u ruralnim sredinama 2000. – 2015.

Patauov, Williamsov i Kleestrain sindrom u po 1,49 % (N = 1) slučajeva (slika 1B).

Prevalencija SAKA-a u 11 različitih općina, razvrstanih po indeksu razvijenosti (IR), u razdoblju od 2007. do 2015. godine bila je kako slijedi: Čitluk (IR 143,09) 0,22 %, Mostar (IR 129,30) 0,18 %, Široki Brijeg (IR 127,99) 0,15 %, Posušje (IR 113,78) 0,30 %, Grude (IR 109,50) 0,10 %, Ljubuški (IR 96,40) 0,45 %, Čapljina (IR 86,60) 0,27 %, Tomislavgrad (IR 80,02) 0,27 %, Konjic (IR 69,97) 0,15 %, Stolac (IR 64,13) 0,38 %, Prozor (IR 59,96) 0,40 % ($\chi^2 = 3$, $p > 0,05$) (tablica 2). U skupini općina in-

deksa razvijenosti > 100 prevalencija SAKA-a iznosila je 0,19 %, a u skupini < 100 iznosila je 0,30 %.

Od svih ispitanika 59,79 % (N = 58) je bilo muškog, a 40,21% (N = 39) ženskog spola ($\chi^2 = 3,72$, $p > 0,05$). Omjer pojavnosti po spolovima Ž : M bio je 1 : 1,49. Od muških ispitanika 31,03 % (N = 18) je imalo mjesto stanovanja u urbanom području, a 68,97 % (N = 40) u ruralnom području, dok je od ženskih ispitanika 30,77 % (N = 12) imalo adresu u urbanom, a 69,23 % (N = 27) u ruralnom području.

Tablica 2. Prevalencija SAKA-a s obzirom na indeks razvijenosti općina u razdoblju od 2007. do 2015.; SAKA – sindromi autosomnih kromosomskih anomalija, IR – indeks razvijenosti, N – broj

Općina	IR	N živorođeni 2007. – 2015.	N SAKA 2007. – 2015.	N SAKA / N živorođeni 2007. – 2015.
Čitluk	143,09	1385	3	0,22 %
Mostar	129,3	9220	17	0,18 %
Š. Brijeg	127,99	2742	4	0,15 %
Posušje	113,78	1342	4	0,30 %
Grude	109,5	965	1	0,10 %
Ljubuški	96,4	1797	8	0,45 %
Čapljina	86,6	1508	4	0,27 %
Tomislavgrad	80,02	1496	4	0,27 %
Konjic	69,97	1947	3	0,15 %
Stolac	64,13	780	3	0,38 %
Prozor	59,96	997	4	0,40 %

4. Rasprava

Kao što rezultati ukazuju, istraživanje je pokazalo da se ukupna prevalencija SAKA-a poklapa s navodima iz literature citiranima u uvodu teksta.^{4,5} Pojedina istraživanja navode prevalenciju kromosomskih anomalija od 1 : 150 – 200 živorođenih, ali u takva su istraživanja uključeni i ispitanici sa sindromima gonosomnih kromosomskih anomalija, balansiranim strukturnim promjenama autosoma i marker kromosomima.¹⁹ U naše istraživanje navedene kromosomopatije nisu bile uključene zbog toga što ih velik dio ima neupadljivu kliničku sliku te biva dijagnosticiran tek u odrasloj dobi ili čak nikada.²⁰ Kada se pogledaju brojke koje se odnose samo na prevalenciju aneuploidija i nebalansiranih strukturnih abnormalnosti autosoma, u skladu su s rezultatom prevalencije SAKA-a u našem istraživanju.

Ako uspoređujemo rezultate prevalencije SAKA-a u urbanim i ruralnim sredinama, vidimo višu prevalenciju u ruralnim (oko 1 : 400) nego u urbanim sredinama (oko 1 : 700). Riječ je o statistički značajnoj razlici, što znači da je mjesto stanovanja u ruralnoj sredini povezano s povišenim rizikom za rođenje djece s SAKA-om. Razlog za višu prevalenciju SAKA-a u ruralnim sredinama mogao bi ležati u različitim čimbenicima, kao što su npr. niži socioekonomski i obrazovni status, niži stupanj zdravstvene svijesti, slabija prenatalna njega u ranim stadijima trudnoće, paritet majke, određeni stupanj srodstva među bračnim

partnerima u pojedinim sredinama, veća izloženost kancerogenima, drugačije higijenske i prehranbene navike itd. O ovim se čimbenicima dosad još uvijek malo zna, a istraživanja su na tu temu oskudna.²¹ Prethodno istraživanje autora iz Indije ukazalo je na mjesto stanovanja u ruralnoj sredini kao faktor rizika za razvoj Downova sindroma. Naime, rezultati su pokazali da je skupina obitelji pacijenta s Downovim sindromom (njih 150) imala mjesto stanovanja u ruralnoj sredini u oko 80 %, a u urbanoj u oko 20 % slučajeva. Za usporedbu, obitelji iz kontrolne skupine (njih 200) imale su mjesto stanovanja u ruralnoj sredini u oko 40 %, a u urbanoj u oko 60 % slučajeva. Drugi SAKA-i nisu bili uključeni u ovo istraživanje.²²

Pogledamo li kretanje prevalencije SAKA-a u vremenskom intervalu od 2000. do 2015. godine, vidimo izmjenu razdoblja s rastom i padom prevalencije, kako u urbanim tako i u ruralnim sredinama. U razdoblju od 16 godina prevalencija u urbanim sredinama je bila viša u odnosu na onu u ruralnim u samo dvije godine (2002. i 2008.). Ovi rezultati sugeriraju kako tijekom vremena nije donio posebne promjene u prevalenciji i kako mogući faktori rizika za razvoj SAKA-a nisu pokazali jačanje ili slabljenje utjecaja tijekom godina. Na globalnoj razini u posljednje vrijeme imamo rast u prevalenciji trudnoća s plodovima koji imaju kariotip SAKA-a, a koji se prvenstveno povezuje sa sve većim brojem začeca kod žena starije dobi. Razvoj medicine u polju humane reprodukcije omogućio je stvaranje pogodnih uvjeta za početak i održavanje trudnoće kod mnogo šire populacije žena nego što je bilo moguće prije nekoliko desetljeća, a samim tim i veći

broj rizičnih trudnoća. Ipak, razvoj humane reprodukcije pratio je i razvoj prenatalne dijagnostike, tako da se u današnje vrijeme velik dio SAKA-a otkriva već u prvom trimestru. Zbog toga imamo porast u broju induciranih prekida takvih trudnoća pa se ukupna prevalencija kod živorođenih znatno ne mijenja u vremenu.²³

Što se tiče raspodjele SAKA-a po tipu, uvidom u brojke vidimo nešto veću prevalenciju Downova sindroma naspram drugih SAKA-a u ruralnim sredinama (90 % : 10 %), nego što je ona u urbanim sredinama (80 % : 20 %). Razlog za ovakve rezultate mogla bi biti slabija prenatalna njega majki iz ruralnih sredina te samim tim viša stopa gubitka plodova koji imaju kariotip specifičan za sindrome s lošijom prognozom od Downova sindroma.^{24,25} Autori iz Vijetnama proveli su istraživanje nad 2132 žene o razlici između korištenja prenatalne zdravstvene njege u ruralnim i urbanim sredinama. Rezultati su pokazali velika odstupanja između dviju skupina. U ruralnim regijama žene su se tijekom trudnoće u prosjeku 4,4 puta podvrgle ginekološkom pregledu, a u urbanima 7,7 puta. U prvom trimestru ginekologu se javilo 69,1 % žena iz ruralnih regija, za razliku od 97,2 % iz urbanih regija. Prosječan broj ultrazvučnih pregleda po trudnici iznosio je 3,5 u ruralnim, a 6,0 u urbanim sredinama.²⁶

Međusobnom usporedbom općina prema indeksu razvijenosti ne nalaze se statistički značajne razlike u prevalenciji SAKA-a. Rezultati pojedinih istraživanja ukazuju na nizak stupanj socioekonomskog razvoja kao važan čimbenik rizika za rođenje djeteta sa SAKA-om.^{27,28} Ipak, treba imati na umu da se socioekonomski pokazatelji mogu mjeriti i tumačiti na temelju različitih parametara. Gledajući naše rezultate, najvišu prevalenciju SAKA-a ima općina Ljubuški, a razlog tomu mogao biti taj što je na području te općine u posljednjih nekoliko godina zabilježen visok stupanj srodnih brakova, koji su dokazani faktor rizika za rođenje djece s nasljednim bolestima.^{29,30} Za interpretaciju rezultata također je važno spomenuti općinu Konjic, iz koje dio pacijenata zbog blizine Sarajeva prima zdravstvenu njegu u tom gradu, premda je zdravstveno osiguran na području Hercegovačko-neretvanske županije. Pacijenti koji nisu evidentirani u dokumentaciji SKB-a Mostar, nisu ni bili uključeni u ovo istraživanje pa bi rezultat prevalencije SAKA-a u općini Konjic mogao biti nešto niži od realnog.

Analizom spolnih karakteristika ispitanika sa SAKA-om ne nalaze se statistički značajne razlike u zastupljenosti po spolovima. Rezultat je očekivan s obzirom na to da dosad nijedno istraživanje nije ukazalo na spol kao mogući faktor rizika za SAKA. Štoviše, u nekim slučajevima SAKA-i su imali veću pojavnost kod ispitanika muškog

spola, dok su u drugim imali kod ispitanica ženskog spola.³¹ Epidemiološke značajke naših ispitanika poput sveukupne prevalencije, trendova u prevalenciji tijekom vremena i muško-ženskog omjera SAKA-a u skladu su s nalazima sličnih istraživanja provedenih na području zapadne Hercegovine i Republike Hrvatske.^{32,33}

5. Zaključak

U današnje vrijeme poznati su mehanizmi kojima dolazi do aberacije kromosoma, kako numeričke tako i strukturne. Međutim, čimbenici rizika koji pokreću ove mehanizme nedovoljno su ispitani. Ovo istraživanje jedno je od rijetkih koje se bavi drugim mogućim faktorima rizika za rođenje novorođenčadi sa SAKA-om osim dobi majke. Rezultati istraživanja nedvojbeno ukazuju na činjenicu kako su s etiologijom bolesti povezani demografski i socioekonomski čimbenici, prvenstveno oni povezani s mjestom stanovanja roditelja u ruralnoj sredini. Ovo područje svakako treba dublje istražiti. Prijedlog je za daljnja istraživanja da se rizični čimbenici detaljnije analiziraju tako da se roditelji individualno ispituju iz polja medicinskog (npr. povijest bolesti, konstitucijske značajke roditelja), ekonomskog (npr. materijalni status, visina primanja), obrazovnog (npr. stupanj obrazovanja, zdravstveni odgoj), psihološkog (npr. testovi ličnosti, testovi inteligencije), okolišnog (npr. izloženost kancerogenima, prehrambene navike), društvenog (npr. društveni status, ovisnosti) aspekta itd. Razumijevanje etiologije SAKA-a imalo bi veliku važnost za usmjerenje naših napora u edukaciju populacije o rizičnim i zaštitnim čimbenicima povezanim s razvojem ovih teških anomalija, koje su i veliki društveni problem. Činjenica je da se proteklih desetljeća prevalencija SAKA-a nije uspjela smanjiti, kako u razvijenim tako i u nerazvijenim zemljama, a u pojedinim regijama imamo čak tendenciju rasta.^{34,35} Ovo je problem koji nikada nećemo u potpunosti eliminirati, ali uz pomoć novih saznanja prevalencija se može sniziti onoliko koliko to granice humane genetike dozvoljavaju.

6. Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

7. Referencije:

1. Genetic Alliance. The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. Washington (DC): Genetic Alliance; 2009.
2. Compton DA. Mechanisms of Aneuploidy. *Curr Opin Cell Biol.* 2011; 23(1): 109–113. doi: 10.1016/j.ceb.2010.08.007.
3. Theisen A, Shaffer LG. Disorders caused by chromosome abnormalities. *Appl Clin Genet.* 2010; 3: 159–174. doi: 10.2147/TACG.S8884
4. Wellesley D, Dolk H, Boyd PA i sur. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20(5): 521–526. doi: 10.1038/ejhg.2011.246
5. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 686: 349–364. doi: 10.1007/978-90-481-9485-8_20.
6. Ljunger E, Cnattingius S, Lundin C, Annerén G. Chromosomal anomalies in first-trimester miscarriages. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005; 84(11): 1103–1107. doi: 10.1111/j.0001-6349.2005.00882.x
7. Nagaishi M, Yamamoto T, Iinuma K, Shimomura K, Berend SA, Knops J. Chromosome abnormalities identified in 347 spontaneous abortions collected in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004; 30(3): 237–241. doi: 10.1111/j.1447-0756.2004.00191.x
8. Martin RH. Chromosomal abnormalities in human sperm. U: Robaire B, Hales BE, (ur.). *Advances in Male-Mediated developmental toxicity.* Vol. 518. New York, Plenum Press; 2003. str. 181–188.
9. Sun F, Ko E, Martin RH. Is there a relationship between sperm chromosome abnormalities and sperm morphology? *Reprod Biol Endocrinol.* 2006; 4: 1. doi: 10.1186/1477-7827-4-1
10. Malčić I, Aeschbach Y (ur.). *Pedijatrijska kardiologija, odabrana poglavlja.* Zagreb: Medicinska naklada; 2001.
11. Ivančević Ž, Rumboldt Z (ur.). *MSD priručnik dijagnostike i terapije, drugo hrvatsko izdanje.* Split: Placebo d.o.o.; 2010.
12. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH i sur. *GeneReviews, internetsko izdanje.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2017.
13. Mardešić D, Barić I (ur.). *Pedijatrija, sedmo, dopunjeno izdanje.* Zagreb: Školska knjiga; 2003.
14. Jones KT. Meiosis in oocytes: predisposition to aneuploidy and its increased incidence with age. *Hum Reprod Update.* 2008; 14(2): 143–158. doi: 10.1093/humupd/dmm043
15. Wu J, Morris JK. Trends in maternal age distribution and the live birth prevalence of Down's syndrome in England and Wales: 1938–2010. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21(9): 943–947. doi: 10.1038/ejhg.2012.288
16. Jeffreys CA, Burrage PS, Bickel SE. A model system for increased meiotic nondisjunction in older oocytes. *Curr Biol.* 2003; 13(6): 498–503. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0960-9822(03)00134-9
17. Hassold T, Hunt P. Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: what we know and what we wish we knew. *Curr Opin Pediatr.* 2009; 21(6): 703–708. doi: 10.1097/MOP.0b013e328332c6ab.
18. Young JK, Jee EL, Soo HK, Sung SS, Dong HC. Maternal age-specific rates of fetal chromosomal abnormalities in Korean pregnant women of advanced maternal age. *Obstet Gynecol Sci.* 2013; 56(3): 160–166. doi: 10.5468/ogs.2013.56.3.160
19. Sharkey FH, Maher E, FitzPatrick DR. Chromosome analysis: what and when to request. *Arch Dis Child.* 2005; 90(12): 1264–1269. doi: 10.1136/adc.2004.068668
20. Bell J, Pearn J, McCarthy C i sur. A total population study of diagnosed chromosome abnormalities in Queensland, Australia. *Clin Genet.* 1982; 22(2): 49–56. doi: 10.1111/j.1399-0004.1982.tb01411.x
21. Marković SZ, Nikolić Lji, Hamidović JLJ, Grubor MG, Grubor MM, Kastratović DA. Chromosomes Aberrations and Environmental Factors. *Hospital Pharmacology.* 2017; 4(1): 486–490. doi: 10.5937/hpimj1701486M
22. Suttur SM, Nallur BR. Possible risk factors for Down syndrome and sex chromosomal aneuploidy in Mysore, South India. *Indian J Hum Genet.* 2007; 13(3): 102–108. doi: 10.4103/0971-6866.38984
23. Loane M, Morris JK, ^{Ador} MC i sur. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21(1): 27–33. doi: 10.1038/ejhg.2012.94.
24. Roy MP, Mohan U, Singh SK, Singh VK, Srivastava AK. Determinants of Utilization of Antenatal Care Services in Rural Lucknow, India. *J Family Med Prim Care.* 2013; 2(1): 55–59. doi: 10.4103/2249-4863.109946.
25. Singh MK, Singh J, Ahmad N, Kumari R, Khanna A. Factors Influencing Utilization of ASHA Services under NRHM in Relation to Maternal Health in Rural Lucknow. *Indian J Community Med.* 2010; 35(3): 414–419. doi: 10.4103/0970-0218.69272.
26. Tran TK, Nguyen TKC, Nguyen HD i sur. Urban - rural disparities in antenatal care utilization: a study of two cohorts of pregnant women in Vietnam. *BMC Health Serv Res.* 2011; 11: 120. doi: 10.1186/1472-6963-11-120
27. Hunter JE, Allen EG, Shin M i sur. The association of low socioeconomic status and the risk of having a child with Down syndrome: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med.* 2013; 15(9): 698–705. doi: 10.1038/gim.2013.34
28. Christianson RE, Sherman SL, Torfs CP. Maternal meiosis II nondisjunction in trisomy 21 is associated with maternal low socioeconomic status. *Genet Med.* 2004; 6(6): 487–494. doi: 10.1097/01.GIM.0000144017.39690.4E
29. Sheridan E, Wright J, Small N i sur. Risk factors for congenital anomaly in a multiethnic birth cohort: an analysis

- of the Born in Bradford study. *Lancet.* 2013; 382(9901): 1350–1359. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61132-0.
30. Brittlles AH. The impact of consanguinity on the Indian Population. *Indian J Hum Genet.* 2002; 8: 45–51.
 31. Huether CA, Martin RL, Stoppelman SM i sur. Sex ratios in fetuses and liveborn infants with autosomal aneuploidy. *Am J Med Genet.* 1996; 63(3): 492–500. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960614)63:3<492::AID-AJMG15>3.0.CO;2-H
 32. Sumanović-Glamuzina D, Zovko A, Letica I i sur. Epidemiological characteristics of children born with Down syndrome in western Herzegovina in the period of the last twenty years (1994-2013). *Psychiatr Danub.* 2014; 26 Suppl 2: 402–406.
 33. Barišić I, Tokić V, Beer Z i sur. Ten year surveillance of congenital anomalies in Northwestern Croatia. *Paediatr Croat.* 2003; 47(4): 181–188.
 34. Zhang XH, Qiu LQ, Ye YH, Xu J. Chromosomal abnormalities: subgroup analysis by maternal age and perinatal features in Zhejiang province of China, 2011–2015. *Ital J Pediatr.* 2017; 43: 47. doi: 10.1186/s13052-017-0363-y
 35. Tonks AM, Gornall AS, Larkins SA, Gardosi JO. Trisomies 18 and 13: trends in prevalence and prenatal diagnosis – population based study. *Prenat Diagn.* 2013; 33(8): 742–750. doi: 10.1002/pd.4117.

THE IMPACT OF DEMOGRAPHIC AND SOCIO-ECONOMIC FACTORS ON THE PREVALENCE OF SYNDROMES OF AUTOSOMAL CHROMOSOMAL ANOMALIES IN POST-WAR BOSNIA AND HERZEGOVINA

Abstract

Introduction: Syndromes of autosomal chromosomal anomalies have a prevalence of 1: 500 in live-born children and are often associated with severe health and social problems. Except for the advanced maternal age at the moment of conception, little is known about the risk factors for their development.

Respondents and Methods: The respondents in this research were 97 children diagnosed with syndromes of autosomal chromosomal anomalies, born from 2000 to 2015, with a place of residence in 3 municipalities of Federation of Bosnia and Herzegovina. A chronologic cohort research has been conducted. The prevalence of syndromes was analyzed with respect to the parents' place of residence (rural or urban area) and their municipality development index.

Results: Of 50,458 live-born children, between 2000 and 2015, syndromes of autosomal chromosomal anomalies were detected in 97 (0.19%) newborns. Out of the total number of live-born children, 21116 were born in the urban area, and 29342 in the rural area. In the same period in the urban area, there were 30 (0.14%) and in rural 67 (0.23%) affected. The prevalence of syndromes of autosomal chromosomal anomalies in 11 different municipalities, classified by the development index, in the period from 2007 to 2015, was 0.19% in the group of municipalities with the development index > 100, and 0,30% in the group with <100.

Conclusion: Analyzing the prevalence of syndromes of autosomal chromosomal anomalies it has been estab-

lished that the parents' place of residence in the rural area of the Federation of Bosnia and Herzegovina is a risk factor for their occurrence.

Keywords: chromosome aberrations, syndrome, risk factors
