

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

ASIJA ROTA ČEPRNJA, dr. med.

**USVAJANJE TEMELJNIH MOTORIČKIH MILJOKAZA U
(NE)PROPORCIONALNE NOVOROĐENČADI S DOWN SIDROMOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2023

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

ASIJA ROTA ČEPRNJA, dr. med.

**USVAJANJE TEMELJNIH MOTORIČKIH MILJOKAZA U
(NE)PROPORCIONALNE NOVOROĐENČADI S DOWN SIDROMOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Slavica Kozina, prof. psi.

SPLIT, 2023.

Objavljeni znanstveni radovi za potrebe doktorske disertacije:

Rota Čepnija A, Pranić SM, Šunj M, Kozina T, Božić J, Kozina S. Impact of Neonatal Body (Dis)Proportionality Determined by the Cephalization Index (CI) on Gross Motor Development in Children with Down Syndrome: A Prospective Cohort Study. *Children* 2023;10:1-13. doi: [10.3390/children10010013](https://doi.org/10.3390/children10010013). (IF: 2,835)

Rota Čepnija A, Kuzmanić Šamija R, Šitum Čepnija Z, Jakus N, Bečić K, Čepnija T. The effect of the Covid- 19 pandemic on pediatric physiatric health care in Croatia among children with neurological risk: a retrospective study. *PM&R* 2023:1-7. doi: [10.1002/pmrj.12914](https://doi.org/10.1002/pmrj.12914) (IF: 2,218)

Željela bih zahvaliti svima koji su mi pomogli u nastanku moje doktorske disertacije. Ponajprije malim pacijentima, njihovim roditeljima, kolegama, fizioterapeutima, i svima koji su na različite načine oblikovali moj rad proteklih godina.

Na prvome mjestu, zahvalnost dugujem svoj mentorici i prijateljici prof. dr. sc. Slavici Kozina. Od dana kad mi je odlučila biti mentorica na doktorskoj disertaciji pokazivala je iznimnu vjeru u mene. U radu mi je omogućila samostalnost i kreativnu slobodu, a svojim stručnim savjetima i sposobnošću identificiranja problema bila od velike pomoći. Ohrabivala bi me i nesebično pomagala kad bih posustala.

Draga Slavice, hvala na stručnosti i pozornosti, profesionalnoj i osobnoj!

Inženjeru Tonću Kozini, statističaru i prijatelju s kojim sam surađivala u obradi i prikazivanju podataka dugujem veliku zahvalnost na stručnoj pomoći, gostoprimstvu i strpljenju tijekom izrade ove doktorske disertacije. On je čovjek koji zna znanje i ovim putem mu srdačno zahvaljujem.

Zahvaljujem i mojoj dragoj kolegici i prijateljici, doktorici Mirjani Jukici i službenicama Zavoda, Mariji, Jasni i Branki, koje su mi svojom predanošću, sistematičnošću i upornošću omogućile pristup podacima koji bi bez njih bili zauvijek izgubljeni.

Hvala mom suprugu i djeci, našim „životnim doktorskim disertacijama“, obitelji i prijateljima na moralnoj podršci i razumijevanju, hvala što ste tu uz mene, usprkos tome što sam vas često zapostavljala zbog obaveza. Hvala vam što ste me podržavali i vjerovali u mene, bez vas ne bi bilo ove disertacije.

Zahvalnost, ljubav i poštovanje mojim roditeljima koji su me poučavali da budem znatiželjna i naučili da nijedan započeti posao ne smije ostati nedovršen bez obzira na prepreke koje mi se nađu na putu.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.2. Epidemiologija sindroma Down	1
1.3. Čimbenici rizika	3
1.4. Genetika sindroma Down	4
1.4.1. Mehanizam nastanka trisomije	4
1.4.2. Ekspresija gena u sindromu Down	5
1.5. Prenatalna dijagnostika DS	5
1.5.1. Genetsko informiranje	6
1.6. Karakteristike rasta djece sa sindromom Down	6
1.6.1. Prenatalni rast	6
1.6.2. Antropometrijski parametri novorođenčadi s DS	7
1.6.3. Postnatalni obrazac rasta, rast u dječjoj dobi i pubertetu	7
1.7.1. Procjena rasta i nutritivnog statusa	8
1.7.1.a. Prenatalna procjena fetalnog rasta	8
1.7.1.b. Porođajna težina	8
1.7.1.c. Porođajna dužina	9
1.7.1.d. Opseg glave	10
1.8. Intrauterini zastoj rasta	10
1.8.1. Simetrični i asimetrični intrauterini zastoj rasta	11
1.8.2. Posljedice intrauterinog zastoja rasta	12
1.8.3. Povezanost DS s intrauterinim zastojem rasta	12
1.9. Percentilne krivulje	12
1.9.1. Percentilne krivulje specifične za djecu s DS	13
1.10. Antropometrijski indeksi proporcionalnosti	14
1.10.a. Omjer porođajne težine i duljine	14
1.10.b. Indeks tjelesne mase	14
1.10.c. Ponderalni indeks	15
1.10.d. Cefalizacijski indeks (CI)	17
1.11. Komorbidne anomalije i kongenitalne smetnje u djece s DS	17
1.11.a. Kardiovaskularni sustav	18
1.11.b. Želučano-probavni sustav	18
1.11.c. Dišni sustav	19
1.11.d. Imunosni i endokrini sustav	19
1.11.e. Mišićno-koštani sustav	19

1.11.f. Hematološki sustav	20
1.11.g. Mokraćni sustav.....	20
1.11.h. Živčani sustav	20
1.12. Razvojni testovi	21
2. CILJ RADA I HIPOTEZE	23
2.1. Osnovni ciljevi istraživanja	23
2.2. Sporedni ciljevi istraživanja	23
2.3. Hipoteze.....	23
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	25
3.1. Ispitanici	25
3.1.a. Kriteriji isključenja:	25
3.1.b. Kriterij uključanja.....	26
3.2. Postupci	26
3.3. Materijali	27
3.4. Statistički postupci.....	29
4. REZULTATI.....	32
4.1. Pokazatelji rasta, nutriticije, proporcionalnosti i vitalnosti novorođenčadi s DS	32
4.2. Psihometrijske značajke MFDD, klinička razdioba uzorka, rizici i izrada modela	40
5. RASPRAVA.....	50
5.1. Antropometrijske mjere novorođenčadi s DS u usporedbi s normama za tipičnu djecu SZO i normama za novorođenčad s DS (NTO).....	51
5.2. Pokazatelji malnutricije (PT/PD<10 perc, PI<2.32), neproporcionalnosti (CI≥1.1) i vitalnosti novorođenčadi s DS	54
5.3. Usporedba osjetljivost CI u predikciji perinatalnih rizičnih čimbenika lošeg psihomotoričkog razvoja	56
5.4. Procjene blizine ili udaljenost i pripadnost zajedničkom klasteru (dendrogram) perinatalnih rizičnih čimbenika u novorođenčadi s DS.....	57
5.5. Vrijeme usvajanja razvojnih miljokaza u djece s DS s različitim perinatalnim čimbenicima rizika u odnosu na razvojne norme za tipičnu djecu.....	57
5.6. Neonatalna neproporcionalnost (CI≥1.1) novorođenčeta s DS i uspostava kontrole glave.....	59
5.7. Neurazvojni terapijski ciljevi u rehabilitaciji (ne)proporcionalne djece s DS.....	60
5.8. Linearni model za procjenu vremena usvajanja pojedinih motoričkih prekretnica specifičnih za djecu s DS prema njihovoj neonatalnoj (ne) proporcionalnosti temeljen na CI	62
5.9. Ograničenja istraživanja	64
6. ZAKLJUČAK	66

SAŽETAK.....	67
SUMMARY	69
LITERATURA.....	70
ŽIVOTOPIS	79

POPIS OZNAKA I KRATICA

95% CI – engl. *95% confidence interval* (95% interval pouzdanosti)

AC – *abdominal circumference* (opseg trbuha)

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

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

AIMS - Alberta motorna skala za dojenčad (AIMS)

AS – Apgar score

ASDII - engl. *Secundum atrial septal defect*

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

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

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

CI – Cefalizacijski indeks

CV – engl. *Cerebral ventriculomegaly*

CVS – engl. *Chorionic villi sampling* (biopsija korionskih resica)

DA - Diskriminantna analiza

DDST - Denver razvojni skrining test

DS - Down sidrom

DWM – engl. *Dandy-Walker malformation*

ECD - engl. *Endocardial cushion defects*

EUROCAT – engl. *European Surveillance of Congenital Anomalies*

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

GD – gestacijska dob

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

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

IVH – engl. *Intraventricular hemorrhage* (intraventrikularno krvarenje)

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

MFDD - Münchenska funkcionalna razvojna dijagnostika

NIPT – engl. *Noninvasive Prenatal Testing* (neinvazivno prenatalno testiranje)

OG – opseg glave

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

PD – porođajna duljina

PDA - engl. Patent ductus arteruosus (perzistentni duktus Botalli)

PDMS - Peabody razvojna motorna skale

PEDI - Pedijatrijska procjena invaliditeta

PI – Pondelarni indeks

PT – porođajna masa

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

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

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

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

TOF – engl. Tetralogy of Fallot

TOPFA engl. *Termination of pregnancy for fetal anomaly-TOPFA* (prekid trudnoće zbog fetalne anomalije)

TSH – tiroidni stimulirajući hormon

VSD – engl. Ventricular septal defect

WHO – engl. World Health Organization

WMI - engl. White matter injury (oštećenje bijele tvari)

“When children are brought into the world with an extra chromosome—with Down syndrome, that is—the first words parents often hear are, ‘I’m sorry,’ as if Down syndrome itself is something to be down about. It’s not. I want to say, ‘Congratulations.’ I want to say, ‘What a beautiful gift you’ve brought into the world, one more being here for a reason, here with purpose.’ I want to say, ‘Oh, mama,’ or ‘Oh, dad—this new little being is going to lift you up.” — Ashley Asti

1. UVOD

Djeca s Down sindromom koja imaju zajednički sindrom ili djeca sa zajedničkim osobinama različitih sindroma, mogu biti više ili manje različita ovisno o individualnim razvojnim karakteristikama: djetetovoj razvojnoj dobi, funkcionalnim sposobnostima i vještinama. To su reakcija na dodir i zvuk, auditivna obrada, motoričko planiranje i perceptivno-motoričke sposobnosti. Upravo individualne razvojne specifičnosti a ne sindrom određuju odgovarajući intervjenski program. Vrlo rijetko se specifično biološko oštećenje koje je uzrokovalo sindrom može ukloniti liječenjem ili medicinskim zahvatom. Većina razvojnih teškoća zahtijevaju sveobuhvatni intervjenski program koji također može uključiti specifično liječenje ili zahvat [1].

Djeca s DS napreduju u svim područjima razvoja na isti način kao i druga djeca ali obično sporije. Neka područja njihova razvoja kasne više od drugih. Važno je naglasiti da će svaka skupina dojenčadi ili predškolske djece s DS jednako varirati u sposobnostima, ponašanju, karakteristikama ličnosti, veličini i izgledu kao i svaka skupina dojenčadi ili predškolske djece s „tipičnim razvojem“. Većina djece s DS u dobi od 5 godina postigne niz istih razvojnih ciljeva kao i druga djeca. Većina petogodišnjaka s DS hoda, naučena je kontrolirati sfinktere, sposobna se samostalno hraniti i obući [2]. Neka djeca su prilično spora u postizanju motoričkih prekretnica poput sjedenja i hodanja dok druga pokazuju malo motoričko kašnjenje ali mogu imati više poteškoća u učenju govora od druge.

1.2. Epidemiologija sindroma Down

Učestalost većine kongenitalnih abnormalnosti, tako i sindrom Down, izražava se kao prevalencija. Tako razlikujemo ukupnu prevalenciju i prevalenciju živorođenih [3]. Postoje velike varijacije prevalencije DS među različitim zemljama koje nastaju zbog razlika u

dostupnosti i provedbi metoda ranog probira na DS i druge malformacije i o mogućnosti prekida trudnoće na zahtjev [4, 5]. Prevalencija DS razlikuje se i među rasnim i etničkim skupinama [6]. Prema Rubensu i suradnicima incidencija DS je 1 : 650 [7], 1 : 691 [8] živorođene djece [7]. Ove stope variraju ovisno o majčinim godinama. U majki s 45 godina starosti na više incidencija raste na 1:30 živorođene djece [7].

U svijetu je učestalost novorođenih s DS 1:600 do 1:800 poroda [5, 6, 9]. Kromosomopatije i prirodne anomalije su uzrok ili komorbiditet koji pridonosi teškoćama u razvoju u 14,6% djece, a kao najčešća kromosomopatija izdvaja se sindrom Down [10]. Prema podacima prikupljenim iz 20 registara u 9 europskih i 5 izvaneuropskih zemalja, u razdoblju od 1993. do 2004. godine prevalencija djece rođene sa sindromom Down bila je gotovo nepromijenjena i iznosila je prosječno 8,3/10 000 živorođenih. U promatranome razdoblju uočen je porast broja majki starijih od 35 godina s 10,8% 1993. na 18,8% 2004. godine. Do očekivanog porasta broja djece rođene sa sindromom Down nije došlo jer je istodobno s porastom broja starijih majki došlo i do porasta stope prekida trudnoće s 4,8 na 9,9/10 000 poroda [11].

EUROCAT (eng. *European Surveillance of Congenital Anomalies*) podaci za razdoblje od 1990. do 2009. godine pokazuju da ukupna prevalencija sindroma Down iznosi 22/10 000 poroda. To uključuje mrtvorođenu djecu i prekid trudnoće zbog fetalne anomalije (eng. *Termination of pregnancy for fetal anomaly-TOPFA*). Prevalencija živorođenih iznosi 11,2/10 000 poroda. Zamijećen je porast prevalencije uz rastuću dob majki, no uz konstantnu prevalenciju živorođenih, što se povezuje s mogućnošću prenatalnog dijagnosticiranja i posljedičnog porasta broja prekinutih trudnoća [12]. *EUROCAT* [13] statistike dostupne su i za Republiku Hrvatsku. Hrvatski registar kongenitalnih anomalija koji im osigurava podatke ograničen je na sjeverozapad, centralnu Hrvatsku i dio Primorja i obuhvaća svega 20,8% poroda. U populaciji Republike Hrvatske prevalencija živorođenih sa sindromom Down u razdoblju od 2009. do 2012. godine bila je značajno niža od one procijenjene prema *EUROCAT* [13] podacima i iznosila je 6,49/10 000 poroda [14].

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, prikupljenim u razdoblju od 2000. do 2005. godine, u Hrvatskoj je rođeno ukupno 123 djece s DS. Najmanje ih je rođeno u 2000. godini, njih 14, a najviše u 2002. godini, njih 45. Podatci Svjetske zdravstvene organizacije govore kako je Hrvatska zemlja s nižom stopom djece s DS rođene na 100 000 živorođenih [11]. U Republici Hrvatskoj živi 1608 osoba sa sindromom Down prema Izvješću o osobama s invaliditetom Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2017. godine [10].

1.3. Čimbenici rizika

Na temelju dosadašnjih epidemioloških istraživanja, jedini čimbenik koji je sigurno povezan sa učestalosti DS je životna dob majke u trenutku začeća [12, 14]. Dob oca kao čimbenik rizika još uvijek potiče kontroverzna mišljenja. Većina stručnjaka se slaže da očevi iznad 41 godine također češće doživljavaju mejozu s anuploidijom [15, 16]. O utjecaju dobi oca na pojavnost DS zasad nema sigurnih dokaza [16].

U ispitivanoj populaciji obuhvaćenoj projektom EUROCAT-a na području srednje Dalmacije (koja je obuhvaća: Split, Solin, Kaštela, Trogir, Sinj i dio Dalmatinske zagore, o kojoj zdravstvenu skrb vode navedeni gradovi, te otoke Čiovo, Brač i Hvar) nađena je gotovo identična povezanost incidencije DS sa životnom dobi trudnica. Istraživanje je pokazalo da rizik rađanja djece s trisomijom 21 slobodnog tipa polagano raste do 34. godine života, a od 35.godine incidencija DS naglo se povećava.

U majki u dobi 35 i više godina zabilježena je stopa DS od 1,7/1000 živorođenih u odnosu na 0,47/1000 živorođenih u majki mlađih od 35 godina [16]. Novorođenčad majki u dobi od 35-39 godina su oko 3,5 puta, a u majki u dobi od 40 i više godina oko 15,5 puta češće bila pogođena DS od novorođenčadi majki mlađih od 35 godina. Rizik rađanja djece s trisomijom 21 slobodnog tipa oko 2,7 puta je veći kod trudnica sa 30 i više godina negoli kod majki u dobi manjoj od 30 godina. Suprotno očekivanju, niti jedna od 57 trudnica u dobi od 45 i više godina nije rodila dijete sa DS [6], Tablica 1. Iako su stope više u starijim dobnim skupinama, apsolutni broj rođenih sa DS veći je u mlađih roditelja [6].

Tablica 1. Usporedba učestalosti DS s obziromna dob trudnica

Dob trudnica (godine)	Srednja Dalmacija N= 23 967	EUROCAT (1980.-1992.) N= 3 493 258
do 19	1:1110	1:1500
20-24	1:1090	1:1400
25-29	1:935	1:1070
30-34	1:820	1:930
35-39	1:287	1:330
40 i više	1:64	1:92

N- ukupan broj živorođene i mrtvorodene djece

Preuzeto sa <http://www.paedcro.com/hr/288-288>

Majka koja je jednom rodila dijete sa slobodnim (regularnim) oblikom DS, bez obzira na svoju starost, ima 5 puta veću vjerojatnost da opet rodi dijete sa DS nego druga žena iste starosti. Oba jednojajčana blizanca su u pravilu zahvaćena trisomijom 21, dok je u dvojajčanih jedan zahvaćen, a drugi nezahvaćen [15]. Osim dobi majke, i neki drugi maternalni uzroci doprinose većem riziku pojavnosti DS: funkcija jajnika, hormonski utjecaji, broj i kvaliteta jajnih stanica u starijih majki. Pažnja istraživača usmjerena je poremećaje metabolizma folata, prehrabene, životne i okolišnim utjecaje kao čimbenike povećanog rizika [17].

1.4. Genetika sindroma Down

Dijagnoza DS temelji se na trisomiji na 21 kromosomu [18]. Glavni uzrok trisomiji na 21 kromosomu genetsko je nerazdvajanje kromosoma tijekom mejoze – nastanka spolnih stanica (regularni oblik trisomije), tijekom mitoze kad dolazi do diobe stanica zametka (mozaicizam) ili u patološkom razdvajanju kromosoma u translokacijama koje uključuju 21. kromosom (translokacijski oblici) [19].

1.4.1. Mehanizam nastanka trisomije

Uzrok genetskim promjenama u DS je u 95% slučajeva trisomije na kromosomu 21 [20]. U dvije trećine slučajeva kromosomsko nerazdvajanje događa se u I mejotskoj diobi [21] i četiri puta je češće nego nerazdvajanje u II mejotskoj diobi [22]. Paternalno podrijetlo trisomije uočeno je u manje od 10% svih DS [22] dok se kromosomsko nerazdvajanja u majke najčešće događa u drugoj mejotskoj diobi [23] 1,3 - 5% svih sindroma Down su mozaični oblici [24]. Mozaicizam u DS definira se kao prisutnost dviju ili više različitih staničnih linija podrijetlom iz iste zigote [24]. Kliničke manifestacije mozaicizma u DS pokazuju veliku varijabilnost, od fenotipa nalik potpunoj trisomiji do gotovo normalnog fenotipa [25] što ovisi o vremenu nastanka kromosomskog nerazdvajanja [26]. Moguće su i blaže forme mozaicizma, suptilnijeg fenotipa, koje se rijetko dijagnosticiraju [25].

Drugi mogući uzrok sindroma Down su strukturni poremećaji koji zahvaćaju dugi krak 21. kromosoma (21q) i rezultiraju parcijalnom trisomijom njegova sadržaja [27]. Takve poremećaje nalazimo u 5% osoba s DS [28]. Najčešće je riječ o tzv. Robertsonovoj

translokaciji u kojoj je jedan od roditelja mirni nositelj translokacije. U većini slučajeva riječ je o translokaciji između kromosoma 21 i drugog akrocentričnog kromosoma, najčešće kromosoma 14 [29].

Kod homologne translokacije 21q/21q uvijek će se rađati dijete s DS, dok kod nehomologne translokacije koja uključuje kromosom 21 (npr. 14q/21q, 15/21q) može se roditi dijete bez poremećaja. Rizik rađanja djeteta s DS u nositelja nehomolognih Robertsonovih translokacija, koje uključuju kromosom 21, ovisi o spolu roditelja koji ima translokaciju. Ukoliko je translokacija naslijeđena od majke rizik za trisomiju 21 iznosi 10-15%, a od oca 2-3 % [30].

1.4.2. Ekspresija gena u sindromu Down

Unatoč postojanju triju kopija kromosoma 21, sve osobe s potpunom trisomijom nemaju jednake manifestacije sindroma. Mogući uzrok varijabilnosti fenotipa osoba s DS su epigenetske modifikacije nasljedne tvari [31, 32]. Najviše se zna o metilaciji DNA [33]. Epigenetski učinak dodatne kopije kromosoma 21 nije ograničen samo na gene koji se nalaze na njemu već ima utjecaj na čitav genom [34].

1.5. Prenatalna dijagnostika DS

Prenatalna dijagnostika sindroma Down uključuje neinvazivne i invazivne metode probira. Neinvazivne metode omogućavaju procjenu individualnog rizika za kromosomopatiju fetusa. Na temelju invazivnih metoda (nalaz fetalnog kariotipa) postavlja se konačna dijagnoza DS.

Neinvazivne metode prenatalne dijagnostike su ultrazvučni pregled i biokemijski testovi iz majčina seruma i neinvazivno prenatalno testiranje (eng. *Noninvasive Prenatal Testing-NIPT*), koje se zasniva na određivanju slobodne cirkulirajuće fetalne DNA u majčinoj plazmi [35]. Ultrazvučnim pregledom možemo prepoznati fenotipske karakteristike fetusa s DS: nuhalni nabor 6 mm i veći, cistični higrom vrata, hipoplastična srednja falanga malog prsta, klinodaktilija petog prsta, brahicefalija, blaža hidronefroza, kratki vrat, nisko postavljene uši, srčane greške, hiperehogeni fokusi u fetalnom srcu, duodenalna atrezija, ehogeni želudac i crijeva, traheo-ezofagealna fistula, intrauterini zastoj u rastu i fetalni hidrops [36].

Neinvazivni testovi probira koji se preporučuju za procjenu rizika u trudnica su dvostruki test u prvom tromjesečju, a trostruki i četverostruki test u drugom tromjesečju trudnoće. Rezultat integriranog testa je kombinacija markera iz prvog i drugog tromjesečja trudnoće. Taj

integrirani test pokazuje stopu osjetljivosti od gotovo 95% uz niži udio lažno pozitivnih rezultata od probira pojedinačnih testova [37, 38].

Konačna dijagnoza postavlja se kariotipizacijom kultiviranih fetalnih stanica dobivenih invazivnim metodama poput amniocenteze vođene ultrazvučnim nadzorom i biopsije korionskih resica (CVS) [31]. Invazivne pretrage povezane su s rizikom od spontanog pobačaja (0,3 - 1%), zavisno o primijenjenoj metodi probira [39].

1.5.1. Genetsko informiranje

Kariotipizacija ploda najčešće se dobiva ranom amniocentezom i preporuča se rutinski svim trudnicama iznad 35 godina. Tako imamo biološko-statistički paradoks u kojem trudnice ispod 35 godina češće rađaju djecu s kromosopatijom. Opće je stajalište Američkog udruženja opstetričara i ginekologa (2007., [37]) da se svim ženama treba ponuditi probir prije 20. tjedna trudnoće.

1.6. Karakteristike rasta djece sa sindromom Down

1.6.1. Prenatalni rast

Tijekom intrauterinog razdoblja fetusi sa sindromom Down pokazuju odstupanja u rastu vidljiva iz nalaza ultrazvučne biometrije. Odstupanja su najizraženija u opsegu glave (eng. *head circumference-HC*). Opseg glave manji je od opsega u zdravih fetusa tijekom čitavog trajanja gestacije, kao i duljina femura (eng. *femur length-FL*) i biparijetalni dijametar (eng. *biparietal diameter-BPD*). Opseg trbuha (eng. *abdominal circumference-AC*) od 29. tjedna gestacije veći je nego u zdravih fetusa.

Fetalna masa procijenjena na temelju ovih parametara ne razlikuje se značajno od mase zdravih fetusa [40]. Nakon 38. tjedna dolazi do značajnog usporenja prirasta mase kod zahvaćenih fetusa [41, 42]. Središnja gestacijska dob rađanja djeca sa sindromom Down je 38. tjedana. Gestacijska dob značajan je prediktor preživljenja novorođenčadi s DS [43] 15 – 21,1% novorođenčadi s DS rađa se prije termina [41, 42].

1.6.2. Antropometrijski parametri novorođenačadi s DS

Novorođenčad sa sindromom Down odstupa od zdrave novorođenčadi u vrijednosti porođajne duljine (eng. *birth length-BL*) i opsega glave (eng. *occipitofrontal circumference -OFC*), a u manjoj mjeri i porođajne mase (eng. *birth weight-BW*). Zaostajanje u vrijednosti opsega glave uočljivo je nakon 39. tjedna gestacije, u porođajnoj duljini i masi nakon 40., odnosno 41. tjedna gestacije [42].

1.6.3. Postnatalni obrazac rasta, rast u dječjoj dobi i pubertetu

Krivulje duljine, odnosno visine i opsega glave pokazuju da zastoj u rastu djece sa sindromom Down nastupa u tri kritična razdoblja: tijekom trudnoće, u prve tri godine života i u pubertetu.

Manja porođajna duljina posljedica je prenatalnog zastoja u rastu. Na to se nadovezuje konstantna stopa zaostajanja za tipičnim vršnjacima sve do 12. godine, kada se zastoj produbljuje [44]. Za djecu od druge godine života do puberteta 50. centila visine odgovara 5. centili u tipične djece, a nakon tog razdoblja 95. centila odgovara 5. centili u tipične djece [45].

Djeca sa sindromom Down imaju kraće udove od tipične djece što rezultira drugačijom raspodjelom težine na visinu i povećanjem indeksa tjelesne mase (eng. *Body Mass Index, BMI*). Također su sklonija debljini [46].

Djeca s DS ulaze u pubertet znatno ranije i imaju slabije izražen zamah rasta što pridonosi smanjenoj krajnjoj visini. Djevojčice dosežu svoju krajnju visinu u 15. godini, a dječaci u 16. godini života. Iako su djeca sa sindromom Down manje porođajne mase od zdrave djece, u djetinjstvu i odrasloj dobi češće su prekomjerne tjelesne mase ili pretili.

Nizozemski autori [47] utvrdili su da je u njihovoj populaciji 25,5% dječaka i 32% djevojčica sa sindromom Down prekomjerne tjelesne mase, a 4,2% dječaka i 5,1% djevojčica pretilo. Zamijećen je porast broja djece prekomjerne tjelesne mase u mlađim dobnim skupinama, osobito iza 4. godine, kad je više od 25% djece bilo prekomjerne tjelesne mase [47].

1.7.1. Procjena rasta i nutritivnog statusa

1.7.1.a. Prenatalna procjena fetalnog rasta

Ultrazvuk se u porodništvu koristi za analizu morfologije fetusa i placente, određivanje količine plodove vode i procjenu fetalnog rasta. Ultrazvučna biometrija pritom je nezamjenjiva metoda. Uporabom Hadlockove formule koja uzima u obzir opseg glave, opseg trbuha i duljinu femura procjenjuje se masa fetusa [48].

Nalaz fetalnih mjera ispod 10. centile očekivanih vrijednosti za gestacijsku dob pobuđuje sumnju na suboptimalan rast. Rizik lošeg ishoda veći je u fetusa koji su prema svojim mjerama ispod 3. centile, a ultrazvučno su vidljive abnormalnosti krvnih žila i placentalne morfologije ili smanjena količina plodove vode (oligohidramnion) [49].

Utvrđeno je da se s razvojem gestacije pri kraju trudnoće mijenja distribucija svih mjera. Porođajna masa novorođenčadi s DS 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 i kod opsega glave iza 39. tjedna gestacije za dječake [42, 50, 51].

1.7.1.b. Porođajna težina

O rastu novorođenčeta najčešće se zaključuje na temelju triju antropometrijskih parametara: porođajne težine, duljine i opsega glave. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*), porođajna težina je „prva težina djeteta izmjerena nakon poroda, unutar prvog sata ekstrauterinog života, a prije nastupanja postnatalnog gubitka težine“ [29, 52]. Težina novorođenčeta ovisi o trajanju trudnoće i intrauterinom rastu, na koji utječu fetalni i maternalni čimbenici.

Porođajna težina je važan pokazatelj morbiditeta i mortaliteta novorođenčadi i bolesti koje se javljaju u kasnijoj dobi. Niska, ali i velika, porođajna težina predstavljaju razlog za brigu kada pričamo o globalnom zdravlju [29]. S obzirom na vrijednost porođajne težine u odnosu na očekivanu vrijednost za dob novorođenčad se klasificira kao:

- malena za gestacijsku dob (eng. *small for gestational age-SGA*), kad je težina ispod 10. centile očekivane vrijednosti za gestacijsku dob

- primjerena za gestacijsku dob (eng. *appropriate for gestational age-AGA*), za vrijednosti između 10. i 90. centile
- velika za gestacijsku dob (eng. *large for gestational age-LGA*), kad je težina iznad 90. centile očekivane vrijednosti za gestacijsku dob [53].

Normalna težina novorođenčeta rođenog u terminu iznosi 2500 - 4000 g. Novorođenčad koja teži manje od 2500 g smatra se malenom [54], a novorođenčad teža od 4000 g, prema nekim studijama i 4500 g je velika, odnosno makrosomna. Novorođenčad porođajne težine manje od 2500 g dijeli se u tri skupine [55-57].

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

Rizik od smrtnog ishoda dva je do četiri puta veći u novorođenčadi malene težine za gestacijsku dob u odnosu na nedonoščad i terminsku novorođenčad primjerene težine. Mortalitetu za dob malene novorođenčadi znatno pridonose komplikacije poput hipotermije, hipoglikemije, bronhopulmonalne displazije i plućne hipertenzije [48].

Postnatalne komplikacije novorođenčadi velike za gestacijsku dob uključuju hipertermiju, tranzitornu tahipneju i hipoglikemiju, koja se javlja u 0,8% novorođenčadi teške 4000 - 4499 g i u 25% novorođenčadi teže od 5000 g [58, 59].

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. Ukoliko su pridružene isrčane malformacije povećava se rizik od novorođenačke smrti [60].

1.7.1.c. Porođajna dužina

Porođajna dužina još je jedan pokazatelj neonatalne veličine. Često zna biti korisna dodatna informacija, budući neka novorođenčad s težinom malenom za dob mogu biti relativno normalne dužine pri rođenju. Nekoliko autora tvrdi da nesklad između težine i dužine može imati etiološki i prognostički značaj [61]. Prosječna dužina terminskog novorođenčeta je između 49 - 51 cm.

1.7.1.d. Opseg glave

Opseg glave pokazatelj je volumena mozga. Opseg glave novorođenčeta prilikom porođaja iznosi između 34 i 36 cm. Zbog brzog rasta djetetovog mozga, opseg glave djeteta od 6 mjeseci iznosi u prosjeku oko 43 cm dok s navršenom godinom oko 49 cm. Iako ponekad prisutne otekline na djetetovoj glavici mogu utjecati na mjerenja, pravovremenim mjerenjem opsega glave dobivamo važne dijagnostičke i prognostičke informacije [62].

1.8. Intrauterini zastoj rasta

Intrauterini zastoj rasta (engl. *Intrauterine growth restriction, IUGR*) definiran je kao stopa fetalnog rasta koja odstupa od očekivanog potencijala rasta fetusa i specifična je za rasu i spol. IUGR je rezultat prirođeno smanjenog potencijala rasta zbog mnogobrojnih štetnih učinaka [63].

U literaturi se termini *SGA* (maleni za gestacijsku dob) i *IUGR* često spominju kao sinonimi, što oni to nisu. *SGA* uključuje novorođenčad čija je porođajna masa s obzirom na gestacijsku dob ispod 10. centile. *IUGR* obuhvaća novorođenčad s kliničkim obilježjima malnutricije i zaostajanjem u rastu tijekom intrauterinog razvoja [63].

Incidencija *IUGR* razlikuje se među zemljama, sub-populacijama i rasama. Učestalost *IUGR* je veća što je manja gestacijska dob novorođenčadi. Uzroci *IUGR* mogu biti maternalni, placentarni, fetalni, genetski ili kombinacija ovih čimbenika. Maternalni uzroci su: dob majke ispod 16 ili iznad 35 godina, niski socioekonomski status, etnicitet i rasa, zlouporaba droga, uzimanje lijekova, infekcije u trudnoći i ostala zdravstvena stanja majke. Placentarni uzroci dovode do nesklada ponude hranjivih tvari intrauterino i potreba fetusa. To mogu biti abnormalne uteroplacentarne vaskularizacije, smanjene težine placentе i različiti poremećaji građe i funkcije placentе. Učestaliji fetalni uzroci su kromosomske anomalije (trisomije 13, 18, 21), genetički poremećaji, kongenitalne anomalije, infekcije i metaboličke bolesti [53, 64].

Dijagnoza *IUGR* postavlja se na temelju pouzdano i točno izračunatog termina poroda, identifikacije rizičnih faktora i primjenom ultrazvučnih tehnika. Najčešće se koristi metoda Dopplera arterija. U prvom tromjesečju trudnoće vrši se probir i procjenjuje rizik za *IUGR* primjenom Doppler *arteriae uterinae*. U drugom tromjesečju kod visokorizičnih trudnoća kao metoda praćenja razvoja zaostajanja u rastu *arteriae umbilicalis* [64].

IUGR može uzrokovati blaža odstupanja u neurološkom statusu djece kao hipotonija u dojenačkoj dobi, hiperaktivnost i nespretnost u kasnijem djetinjstvu. Moguća su i ozbiljnija odstupanja kao što je cerebralna paraliza [65]. Tako djeca s IUGR rođena s 32-42 tjedna gestacije imaju šest puta veći rizik razvoja cerebralne paralize nego djeca rođena s primjerenom tjelesnom težinom [66, 67]. U ukupnoj populaciji djece s IUGR mali je udio djece s cerebralnom paralizom [68].

Rizik za nastanak cerebralne paralize povećan je u novorođenčadi više GD s IUGR. Niža gestacijska dob novorođenčeta zaštitni je čimbenik za IUGR i smanjuje rizik za nastanak cerebralne paralize [69, 70]. Zaštitni učinak niže gestacijske dobi za IUGR je rezultat aktivacije hipotalamohipofizne osi stresom. Zbog kronične hipoksije dolazi do pojačanog lučenja kortikosteroida i smanjenog lučenja anabolnih i tiroidnih hormona, ubrzana je neuromaturacija i sazrijevanje pluća i smanjena je pojavnost respiratornog distres sindroma i intrakranijskih krvarenja [70]. U djece rođene s IUGR u dobi od šest do sedam godina su uočene poteškoće lateralizacije, koordinacije, prostorne orijentacije i grafomotorike, a u dobi od devet do deset godina bile su prisutne poteškoće koordinacije i ravnoteže, hipotonija trupa i ekstremiteta i smetnje grafomotorike uz postnatalno zaostajanje u somatskom rastu [71, 72]. Djeca sa simetričnim IUGR izloženija su nepovoljnijim razvojnim ishodima dok u djece s asimetričnim IUGR dolazi do izražaja proces poštede mozga preraspodjelom krvotoka [70].

1.8.1. Simetrični i asimetrični intrauterini zastoj rasta

Intrauterini zastoj rasta klasificira se u tri skupine: simetrični, asimetrični i miješani [63]. Razliku između skupina čini vrijeme u kojem je nastupilo štetno djelovanje u zavisnosti o tipu staničnog rasta fetusa 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*) i jednoliko smanjenje svih organa, uključivši i mozak.

Asimetrični tip IUGR posljedica je poremećaja tijekom hipertrofičnog rasta i rezultira nedostatnom dopremom hranjivih tvari i kisika. To uvjetuje preusmjeravanje krvi u vitalno važne organe [73, 74]. Najčešći uzroci simetričnog IUGR su kromosomske abnormalnosti i kronične infekcije. U DS češći je asimetričan zastoj rasta. To se objašnjava poremećenim razvojem placente u sklopu osnovnog sindroma [74].

1.8.2. Posljedice intrauterinog zastoja rasta

IUGR značajno povećava rizik komorbiditeta i mortaliteta novorođenčadi s padom porođajne mase ispod 5. centile [73, 75]. Novorođenčad s IUGR sklonija je hipotermiji, hipo i hiper glikemiji, hiperbilirubinemiji, mekonijskoj aspiraciji i perzistentnoj pulmonalnoj hipertenziji. Nekrotizirajući enterokolitis, respiratorni distress sindrom i novorođenačka smrt češće su u novorođenčadi osobito niske i vrlo niske porođajne mase [63, 76]. Dugoročne komplikacije IUGR-a prisutne su u dječjoj i odrasloj dobi [48, 77].

1.8.3. Povezanost DS s intrauterinim zastojem rasta

Kromosomske abnormalnosti povezane su sa smanjenom porođajnom masom i IUGR. U 0,26% sve novorođenčadi s vrlo niskom porođajnom masom, dvostruko češće se pojavljuje zastoj u rastu u djece s DS nego u tipične novorođenčadi [78]. U studiji Guseha i sur. [77] (2017) u 17,5% trudnoća zahvaćenih trisomijom 21 dijagnosticiran je IUGR i potvrđena je povezanost između promijenjenih vrijednosti fetoplacentarnih proteina vezanih uz sindrom Down i abnormalnih rezultata Dopplerske dijagnostike s *IUGR* [77]. *IUGR* može biti posljedica prisutnosti kongenitalnih srčanih mana ili je rezultat kombinacije fetalnih odnosno genetičkih uzroka, neadekvatne placentacije i uterinih arterija koje postaju izraženije s povećanjem gestacijske dobi fetusa [42].

1.9. Percentilne krivulje

Percentilne krivulje ili krivulje rasta, pokazatelj su zdravstvenog i nutritivnog statusa djeteta. Koriste se u svrhu praćenja obrazaca rasta u različitim dobnim skupinama. Krivulje koje se koriste slikovito prikazuju rast djeteta koristeći se koordinatnim sustavom u kojemu se na apscisi nalazi dob, a na ordinati antropometrijska mjera koju pratimo.

Antropometrijske mjere korištene u krivuljama rasta su najčešće porođajna težina, porođajna duljina i opseg glave. Najčešće upotrebljavane su središnja 50. centila i rubne percentile, 5 i/ili 10. te 90. i/ili 95., koje služe za detekciju ekstremnih vrijednosti. Postoji i varijanta tabličnog prikaza percentilnih vrijednosti [50, 79, 80].

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 djecu 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 [52, 81, 82].

SZO (2006.) razvila je standardnu krivulju rasta što predstavlja standard u procjeni optimalnog rasta [52]. Istraživanje je provedeno na međunarodnoj razini (Brazil, Gana, Indija, Norveška, Oman i SAD) i praćen je rast i razvoj zdrave djece koja su zadovoljila standarde SZO [52]. Standardne percentilne krivulje po definiciji su funkcije Gaussove krivulje. One prikazuju rast ploda u odnosu na dob gestacije [52]. Obuhvaćaju djecu u dvjema standardnim devijacijama (± 2 SD) i izražavaju se kao percentile i medijan vrijednosti (-10, -25, 50, +75, +90) [52].

1.9.1. Percentilne krivulje specifične za djecu s DS

Poznato je da djeca sa sindromom Down imaju obrazac rasta različit od opće populacije. Za njih su potrebne specifične krivulje kako bi se što preciznije odredila ugrožena novorođenčad, da 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.

Percentilne krivulje specifične za sindrom Down prema porođajnoj masi, duljini i opsegu glave.

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 [41].
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 [60].
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 [83].

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 [50].
5. Percentilne krivulje prema TNO studiji iz 2010. koje se temelje na rezultatima istraživanja težine, duljine i opsega glave za djecu sa sindromom Down u Nizozemskoj od rođenja do 18 godine života [84].
6. Percentilne krivulje prema studiji Tuysuza i suradnika iz 2012. koje se temelje na rezultatima istraživanja težine, duljine i opsega glave za djecu sa sindromom Down u Turskoj od rođenja do 18 godine života [85].

1.10. Antropometrijski indeksi proporcionalnosti

Težina za gestacijsku dob najčešće je korišten antropometrijski parametar u procjeni rasta novorođenčadi, indeksi proporcionalnosti njena su korisna dopuna jer uzimaju u obzir i promjene u duljini [86]. Američka pedijatrijska akademija (eng. American Academy of Pediatrics) preporučuje da se u djece mlađe od dvije godine koristi omjer težine i duljine. Za djecu nakon te dobi i odraslu populaciju prikladan je indeks tjelesne težine [87]. Antropometrijski indeksi proporcionalnosti predstavljaju omjer težine i duljine (eng. Weight /length ratio), indeks tjelesne težine (eng. Body mass indeks - BMI) i ponderalni indeks (eng. Ponderal indeks - PI) [88].

1.10.a. Omjer porođajne težine i duljine

Omjer porođajne težine u gramima i porođajne duljine u centimetrima u studiji Fok i sur. pokazuje korelaciju s debljinom subskapularnog kožnog nabora i nabora tricepsa. Autori smatraju da je debljina kožnih nabora dobar pokazatelj nutritivnog statusa novorođenčadi [89]. Prema rezultatima drugih autora omjer porođajne težine i duljine, kao ni drugi antropometrijski indeksi ne koreliraju s količinom masnog tkiva novorođenčadi [90].

1.10.b. Indeks tjelesne mase

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

- mršava kad je *BMI* ispod 15. centile
- normalne mase kad je *BMI* između 15. i 85. centile
- prekomjerne tjelesne mase kad je *BMI* između 85. i 95. centile
- pretila kad je *BMI* iznad 95. Centile [87, 91].

Prema Holston i sur. *BMI* nije prikladan za uporabu u dječjoj populaciji jer ne razlikuje rast mišićne mase od rasta masnog tkiva i stoga ne korelira s ukupnom tjelesnom masom [92]. Kao prikladne alternative predlažu direktne metode određivanja tjelesnog sastava. Uporabom direktnih metoda utvrđeno je da muška djeca sa sindromom Down imaju prosječno 22,5%, a ženska 30,5% tjelesne masti [93].

1.10.c. Ponderalni indeks

Ponderalni indeks opisao je 1921. godine švicarski liječnik Fritz Rohrer u djelu *Der Index der Körperfülle als Maß des Ernährungszustandes* (eng. *The index of corpulence as measure of nutritional state*) [94, 95].

Predstavlja omjer mase u gramima i treće potencije duljine u centimetrima pomnožen sa sto i računa se kao:

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

S obzirom na vrijednosti ponderalnog indeksa, novorođenčad dijelimo na:

- mršavu ($PI < 2,32$),
- normalno uhranjene ($PI = 2,32 - 2,85$),
- pretila ($P > 2,85$) [94].

Podatak o fetalnoj uhranjenosti dobit ćemo usporedbom vrijednosti *PI* sa vrijednostima percentilnih krivulja ovisno o dobi trudnoće. Novorođenčad s *PI* iznad 90. percentile smatraju se pretilom novorođenčadi, a ona s *PI* ispod 10. percentile smatraju se mršavom novorođenčadi.

Prema odnosu dužine i težine rast se može definirati kao proporcionalan (simetričan) ili neproporcionalan (asimetričan). Kod neproporcionalnog rasta dolazi do smanjenja ili povećanja PI, odnosno promjena težine nije praćena razmjernom promjenom dužine.

U literaturi se $2,2 - 3,0 \text{ g/cm}^3$ definira kao raspon normalnih vrijednosti ponderalnog indeksa [96]. Vrijednost ponderalnog indeksa povećava se tijekom trajanja gestacije i doseže maksimum između 40. i 41. tjedna [97].

Ponderalni indeks koristi se za diferencijaciju novorođenčadi sa simetričnim od one s asimetričnim zastojem u rastu. Novorođenčad sa simetričnim i asimetričnim zastojem u rastu važno je diferencirati zbog različitog neonatalnog morbiditeta i različitih dugoročnih ishoda. Vrijednost ponderalnog indeksa u asimetričnom je zastoju snižena kao posljedica većeg smanjenja mase u odnosu na duljinu. Ako patološki proces potraje, reducira se i rast u duljinu pa ponderalni indeks poprima normalne vrijednosti. Za diferencijaciju tipova intrauterinog zastoja u rastu važno je utvrditi etiologiju, ali i trajanje osnovnog poremećaja [54].

Uporabom ponderalnog indeksa o fetalnoj se pothranjenosti zaključuje neizravno, na osnovi prisutnog asimetričnog zastoja u rastu. Smatra se da kratkoročna pothranjenost uzrokuje veću redukciju mase u odnosu na duljinu fetusa, ali u slučaju kroničnog patološkog procesa zahvaćene su obje mjere pa je ponderalni indeks nepromijenjen. Ponderalni indeks u usporedbi *SCAN score* ima manju osjetljivost u detekciji fetalne pothranjenosti [96].

Izolirane malformacije i kromosomske abnormalnosti ometaju normalan rast fetusa i često su praćene intrauterinim zastojem u rastu. Izolirane malformacije za koje je potvrđena takva povezanost su kongenitalne srčane greške, malformacije urogenitalnog trakta (posebice hipospadija) i anomalije respiratornog i gastrointestinalnog sustava. Trisomije autosoma (sindrom Down, Edwards i Patau), nebalansirane translokacije, delecije i poremećaji pojedinačnih gena u literaturi se povezuju s većom učestalošću intrauterinog zastoja u rastu [53, 74, 98].

Ponderalni indeks je kao marker asimetričnosti koristan u identifikaciji novorođenčadi s povećanim rizikom za razvoj intrauterinog zastoja u rastu. Usporedbom novorođenčadi primjerene mase za gestacijsku dob s onom simetrično ili asimetrično zaostaloga rasta utvrđeno je da je učestalost malformacija i kromosomskih abnormalnosti veća u novorođenčadi s asimetričnim zastojem u rastu [99].

1.10.d. Cefalizacijski indeks (CI)

Cefalizacijski index predstavlja omjer opsega glave kod rođenja u centimetrima i porođajne mase u gramima (x100) [100].

Opseg glave povezan je s mjerama veličine tijela kao što su duljina tijela ili tjelesna težina. [101]. Dojenče s velikom tjelesnom masom vjerojatno ima veću glavu. Kada je dojenče velike tjelesne mase i velikog opsega glave, što možemo zaključiti? Je li njegova glava velika jednostavno zato što je njegovo tijelo veliko ili je patološki velika? Zato je uveden omjer veličine glave i tjelesne težine [101].

Indeks cefalizacije je jednostavan za korištenje u svrhu rutinskog pregleda i praćenja. Njegov normalni raspon gotovo je konstantan, bez obzira na spol, rasu i dojenačku dob [101].

Cefalizacije indeks koristi se kao pokazatelj procesa poštede mozga u djece s asimetričnim intrauterinim zastojeom rasta. U nepovoljnim intrauterinim uvjetima proces poštede mozga („brain sparing“) omogućava preraspodjelu krvotoka, pri čemu se većina hrane i kisika preusmjerava u vitalno važne organe (mozak, srce i nadbubrežnu žlijezdu). Zbog toga opseg glave nije ili nije značajno ugrožen kronično lošim intrauterinim uvjetima na račun smanjenja tjelesne težine [102].

Unatoč štedljivog učinka na kvantitativni razvoj mozga, kvalitativne promjene poput sinaptičke formacije, razvoja receptora i neurotransmitora još mogu biti pogođene i utjecati na neurorazvojne funkcije.

CI po rođenju dobar je prediktor kasnijeg neurorazvojnog ishoda u dobi do tri godine, kao i u školskoj dobi [72]. Djeca s najvišim vrijednostima CI imaju najniži IQ i najnepovoljniji neurorazvojni ishod [103]. Harel je pokazao da kod teminske SGA djece u kasnijoj gestacijskoj dobi (38-40 tjedana), koja su imala veći CI (iznad srednje vrijednosti) bilo je prisutno teže psihomotoričko odstupanje. Ta su djeca imala veću vjerojatnost oštećenja mozga, razvoja cerebralne paralize i teške psihomotorne retardacije ($p < 0,01$) [100].

CI je statistički značajno povezan sa četiri pokazatelja: finom motorikom, grubom mišićnom snagom, strukturom govora i vremenom potrebnim za test imenovanja [102]. Da bi se postavila ispravna dijagnoza ipak se ne smiju zanemariti i apsolutne vrijednosti opsega glave ili tjelesne težine.

1.11. Komorbidne anomalije i kongenitalne smetnje u djece s DS

Unatoč prenatalnoj dijagnozi i izbornom prekidu trudnoće zbog anomalija fetusa, u Europi je od 2008. do 2012. prevalencija živorođene DS na 10.000 bila 10.2. Najčešće povezane anomalije su živčane, srčane, probavne, anomalije mišićno-koštanog, imunosno i endokriniološkog, mokraćnog i sustava [104].

1.11.a. Kardiovaskularni sustav

Down sindrom usko je povezan sa strukturnim i funkcijskim bolestima srca koje su glavni uzrok smrti tijekom prve dvije godine života u ovoj populaciji [105].

Incidenciji kardiovaskularnih abnormalnosti iznosi oko 42% u populaciji djece s DS, dok se prevalencija kongenitalnih srčanih bolesti kreće između 40% i 76% i ovisno o vrsti studije [106, 107]. Najčešće prirodene srčane greške vezane uz DS su atrijsko-ventrikulski septumski defekt (45%) i izolirani defekt ventrikulskog septuma (35%). Manje često se javljaju izolirani defekt atrijskog septuma sekunduma (8%), izolirana tetralogija Fallot (4%) i izolirani perzistentni duktus Botalli [108].

Glavna komplikacija srčanih anomalija u DS je plućna arterijska hipertenzija, koja može progredirati do kardiogenog šoka, odnosno smrti [7]. Rano otkrivanje prirodnih srčanih grešaka u fetusa važno je za pravovremenu terapiju. Tako se može spriječiti pojavu komplikacija, kao što je plućna hipertenzija, koje bi mogle utjecati na operativni ishod. Većina anomalija u dojenčadi s DS su pogodne za kompletnu kiruršku korekciju. Od 1996. do 2006.godine, stopa jednogodišnjeg preživljenja za djecu kojoj je dijagnosticirana srčana disfunkcija bila je 94% zbog smanjenja postoperativnih komplikacija [106].

1.11.b. Želučano-probavni sustav

Gastointestinalne anomalije koje se javljaju kod djece s DS sa ukupnom učestalošću od 7%. Duodenalna stenoza, odnosno atrezija sa 1%, Hiršprungova bolest sa 0,8%, ezofagealna atrezija sa ili bez traheoezofagealne fistule sa 0,4% i stenoza pilorusa sa 0,3% [109]. Prevalencija celijakije u djece s DS je oko 5% [110]. Razlog tako visoke prevalencije celijakije u djece s DS još nije siguran [111].

Gastroezofagealni refluks i konstipacija su čest problem u djece s DS. Učestalost tih smetnji su veće u njih nego u tipične djece [111].

1.11.c. Dišni sustav

Široki raspon respiratornih bolesti može biti prisutan u DS, primarno zbog respiratornog sustava ili sekundarno zbog poremećaja drugih organa s utjecajem na dišni sustav.

Kongenitalne abnormalnosti poput laringomalacije i traheomalacije i abnormalne funkcije cilija čini ih osjetljivijima na infekcije i ozljede i dovodi do učestalih i ozbiljnijih upala gornjeg i donjeg dijela dišnog sustava [112]. Bolesti donjih dišnih puteva: pneumonija, opstruktivni bronhitis i laringitis, najčešći su razlog akutne hospitalizacije djece [111].

1.11.d. Imunosni i endokrini sustav

U osoba s DS opažaju se i promjene imunosnog sustava. Snižene su vrijednosti ukupnog broja limfocita, limfocita T i B i limfocita CD4+ i CD8+. Postoji povećana prevalencija hipotireoidizma među djecom s DS i kreće se od 3 do 52%. Spektrom bolesti štitne žlijezde obuhvaćani su kongenitalni hipotireoidizam, primarni hipotireoidizam i autoimuni tiroiditis [113]. Subklinička hipotireoza, karakterizirana povišenom vrijednosti TSH uz normalan nalaz hormona štitnjače, osobito je česta u dječjoj populaciji. Javlja se u 25,3 - 60% djece, ovisno o studiji [114]. Povećana je incidencija i šećerne bolesti.

1.11.e. Mišićno-koštani sustav

U djece s DS nalazimo malformacije kostura, slabost mišića, pupčana kila, hiperelasticitet zglobova, nestabilna patela [115, 116]. Opisane su također sindaktilija, polidaktilija i prsti različite dužine i položaja. Zglobovi su hipermobilni [116]. Na stopalu u osoba s DS najčešći su *pes planovalgus* i aducirani prednji dio stopala, rjeđe ekvinovarus deformacija stopala [117].

1.11.f. Hematološki sustav

U 10 - 30% djece s DS u dobi do 5 godina razvija se tranzitorni mijeloproliferativni poremećaj. Taj poremećaj obično spontano regredira unutar tri mjeseca, tako 10 - 30% djece kasnije razvije leukemiju [118-120]. Procjenjuje se da je leukemija 15-20 puta češća u djece sa DS [121].

1.11.g. Mokraćni sustav

Prevalencija malformacija mokraćnog trakta je 3,2% u djece s DS. Postoji visok rizik za cističnu displaziju bubrega, bubrežnu agenezu i hidronefrozu [122]. Moguće su i druge anomalije kao što su kriptorhizam, ekstrofija mokraćnog mjehura, stražnja valvula uretre i hipospadija. Najčešće mokraćne bolesti su bubrežna hipoplazija, multicistični bubreg i opstruktivna uropatija [123].

1.11.h. Živčani sustav

DS je neurorazvojni i neurodegenerativni poremećaj. U djece s DS volumen mozga je smanjen zbog smanjenja broja neurona i poremećenog razvoja mozga koji se očituje promijenjenom razgranatošću dendrita, smanjenjem broja trnova, poremećenom sinaptogenezom. To smanjuje plasticitet mozga [124, 125].

Djeca s DS počinju sjediti, govoriti i hodati mnogo kasnije nego njihovi tipični vršnjaci. DS je karakteriziran usporenim razvojem, deficitom jezične ekspresije i memorije i drugim kognitivnim poremećajima [126]. Većina djece sa sindromom Down pokazuje određeni stupanj intelektualnog oštećenja koji varira od blagog (IQ 50 - 70) do teškog (IQ 20 - 35) [127].

Atlanto-okcipitalna nestabilnost i skrivena stenoza spinalnog kanala mogu povećati rizik razvoja mijelopatija zbog hipoplazije C-1. Veza između Alzheimerove bolesti i DS je dosta istražena [128]. Epilepsija je pet do deset puta češća u djece s DS nego u tipične [128]. U 8% djece dijagnosticira se epilepsija, od čega se 40% prezentira kao infantilni spazam [118].

Osim nabrojenih smetnji, u djece s DS postoji sklonost debljini, juvenilnom idiopatskom artritisu i brojnim kožnim promjenama poput palmoplantarne hiperkeratoze i seboroičnog dermatitisa [113, 129, 130].

1.12. Razvojni testovi

Razvojni testovi dijagnostički su alati koji se koriste u mjerenju i procjeni djetetovog razvoja od dojenačke dobi do adolescencije.

Razvojni testovi imaju različite svrhe, ovisno o dobi djeteta i mogu se primijeniti u različitim okolnostima. Dizajnirani su prema normama razvoja tj. očekivanim vještinama djece koje se javljaju u određenoj dobi. Testovi razvoja za dojenčad i malu djecu obično uključuju testiranje tipičnog slijeda razvoja kroz koji prolazi većina djece (norme); na primjer, većina djece puze prije nego što hoda i jede prstima prije upotrebe pribora.

U procjeni razvoja obično se kombiniraju standardizirani testove kako bi se obuhvatili sve aspekte djetetovog razvoja: motoričke sposobnosti, jezični razvoj, mentalni razvoj, socijalni/emocionalni razvoj, funkcionalne vještine samozbrinjavanja (samopomoć, uključujući odijevanje i toalet). Razvojni testovi razlikuju se u svojoj pouzdanosti ili valjanosti (koliko dosljedno test mjeri ono što namjerava izmjeriti).

Ne postoji preporuka za određeni test razvoja u praćenju razvoja. Često korištene skale su: Alberta motorna skala za dojenčad (AIMS) [131], Peabody razvojna motorna skale (PDMS)[132] i pedijatrijska procjena invaliditeta (PEDI) [133]. To su dobro provjereni, standardizirani testovi za procjenu, normirani na velikom uzorku i intenzivno se koristi klinički i u istraživačkoj literaturi (razine A do C). AIMS i PEDI procjenjuju 90% grubih motoričkih sposobnosti i sposobnosti samozbrinjavanja [131, 133].

Od ostalih testova učestalo se koriste Denver Developmental Screening Test (DDST) - test motoričkih, jezičnih, govornih i međuljudskih vještina za djecu od rođenja do šeste godine života i Screening test razvoja motorike Milani-Comparetti.

Najkorišteniji dijagnostički razvojni test je Münchenska funkcionalna razvojna dijagnostika MFDD [134]). Zbog visoke pouzdanosti, čitljivost i korisnosti, test je naišao je na široku primjenu u pedijatriji i ranoj rehabilitaciji djece. Pokazala se kao jedna od najboljih metoda u profilaksi i ranoj dijagnozi razvojnih nedostataka u male djece.

Prednosti Münchenske funkcionalne razvojne dijagnostike su: svaki razvojni zadatak precizno je definiran za određeni mjesec djetetovog života, u slučaju prijevremeno rođene djece (prije 40. tjedna trudnoće), oduzima se razdoblje koje nedostaje do datuma porođaja, pitanja u testu su jednoznačno definirana, formulirana su s velikom preciznošću, ispitivani materijal je standardiziran, može se primjenjivati bez ograničenja na vrijeme, primjenjuje se u skladu s potrebama i stanjem djeteta.

Rano dijagnosticiranje poremećaja u psihomotornom razvoju malog djeteta (osobito u prvim tjednima života) kao i rana terapijska intervencija omogućuju kompenzaciju razvojnih nedostataka djeteta do 1 godine života u čak u 94% (prema njemačkim studijama), 92% (prema japanskim studijama) i 87% (prema poljskim studijama) slučajeva.

U prvoj godini djetetova života Münchenska funkcionalna razvojna dijagnostika projicira evaluaciju 8 najvažnijih psihomotoričkih funkcija (dobi): puzanja, sjedenja, hodanja, hvatanje, percepcije, govora i razumijevanje govora (od 10. mjeseca života) i socijalne vještine,

U drugoj i trećoj godini djetetova života MFDD [134] procjenjuje 7 razvojnih funkcija: gruba motorika, fina motorika, kognitivni procesi, govor, razumijevanje govora, socijalne vještine i neovisnost.

MFDD [134] je kvantitativna metoda koja pokazuje konvergenciju (ili divergenciju) ispitivanog djeteta s obrascima uočenim kod 90% djece iste dobi, ocijenjeno unutar standarda. Metoda je visoko objektivna jer su rezultati pojedinih zadataka nedvosmisleni, tj. je li dijete izvršilo zadani pokus/zadatak ili nije – nema međuevaluacija.

Ovom se metodom, nakon izvođenja testova, izrađuje tzv. djetetov razvojni profil – ilustriran je dijagramom koji kombinira rezultate za pojedine funkcije. Uglavnom omogućuje brzo definiranje odstupanja od standarda za određenu vještinu, tj. pronalaženje takozvanih jakih i slabih strana djeteta.

Rezultat MFDD [134] vrlo je čitljiv i lako ga mogu razumjeti i roditelji. U ovoj skali koristi se pojam razvojne dobi (u mjesecima). Rezultat pokazuje razvojnu dob određenog djeteta za određenu funkciju. Odnosi se na trenutnu dob djeteta, odnosno prikazuje usporedbu činjeničnog stupnja razvoja sa željenim (statističkim) stupnjem razvoja.

Svjetska zdravstvena organizacija prepoznala je ovu metodu kao model sustava tercijarne profilakse. To znači da se rana dijagnoza razvojnih poremećaja mora popularizirati i tretirati jednako važnom kao i preventivna cijepljenja. Tercijarnom profilaksom moraju biti obuhvaćena sva novorođenčad, a prije svega djeca iz rizične skupine.

2. CILJ RADA I HIPOTEZE

2.1. Osnovni ciljevi istraživanja

Utvrđiti vrijeme usvajanja motoričkih prekretnica u djece s DS-om na temelju njihovog neonatalnog CI. Utvrđiti vjerojatnost rizika (OD ratio) u usvajanju motoričkih prekretnica s obzirom na tip tjelesne neproporcionalnosti novorođenčeta utvrđene na temelju CI.

2.2. Sporedni ciljevi istraživanja

Izraditi model za predviđanje razvoja grubih motoričkih vještina specifičnih za djecu s DS-om s obzirom na tip tjelesne neproporcionalnosti novorođenčeta s DS utvrđene na temelju CI.

Procijeniti psihometrijska svojstva (pouzdanost i sadržajnu valjanost) modificirane verzije Münchenske funkcionalne razvojne dijagnostike koja uključuje procjenu 28 motoričkih prekretnica (MFDD) s obzirom na tip tjelesne neproporcionalnosti novorođenčeta s DS utvrđene na temelju CI.

Procijeniti točnost kliničke i statističke razdiobe uzorka djece s DS na proporcionalnu i neproporcionalnu djecu na temelju CI primjenom postupka diskriminantne analize.

2.3. Hipoteze

H1. Opterećenje glave težinom u potrbušnom i leđnom položaju u neproporcionalne djece može dovesti do usporenog uspostavljanja kontrole glave. Uspostavljanje kontrole glave temeljni je motorički zadatak ranog razvoja i jedna od prvih antigravitacijskih aktivnosti koju djeca usvajaju. Tjelesna (ne)proporcionalnost novorođenčeta s DS koja proizlazi iz omjera glave i tjelesne težine definirana kao cefalizacijski indeks (CI) pouzdan je prediktor usvajanja temeljnih motoričkih prekretnica. Neproporcionalna novorođenčad s DS, u kojih je omjer glave i tjelesne težine veći od 1.1 ($CI \geq 1.1$) kasnit će u vremenu usvajanja temeljnih motoričkih prekretnice u odnosu na novorođenčad u kojih je taj omjer manji od 1.1 ($CI < 1.1$).

H2. Početne razlike u usvajanju ranih motoričkih prekretnica između proporcionalne i neproporcionalne novorođenčadi odrazit će se i na usvajanju kasnijih složenijih motoričkih prekretnica. Longitudinalno praćenje vremena usvajanja temeljnih motoričkih prekretnica u (ne)proporcionalne novorođenčadi s DS omogućit će nam razvoj modela kontinuiranog praćenja (linearni regresijski model) i predviđanja vremena usvajanja motoričkih prekretnica

u djece s DS. Tim regresijskim modelom ($y = b + mx$) pokušati će odrediti utjecaj vremena usvajanja prekretnica na predviđanje vremenskog raspona složenijih motoričkih prekretnica. U planiranom linearnom regresijskom modelu y je definiran kao varijabla ishoda očekivanih mjeseci za funkciju, b je odsječak, a m označava nagib pravca. Ishod i sve eksplanatorne varijable tretirati će se kao kontinuirane varijable. Model bi trebao biti pouzdan u predviđanju očekivanog vremena usvajanja pojedinog miljokaza na temelju vremena usvajanja distribucije prethodnih mjeseci svake prekretnice ($P < 0.05$).

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ispitanici

Etičko povjerenstvo KBC Split odobrilo je ovo istraživanje pod br. 500-03/18-01/38. Ovo istraživanje provedeno je u skladu s načelima Helsinške deklaracije i registrirano je kao klinička studija [ClinicalTrials.gov NCT03553706](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03553706).

U provedenom prospektivno-longitudinalnom, primarnom istraživanju uključena su sva djeca s DS rođena od 2000. do 2015. godine u Klinici za ginekologiju i porode KBC Split. Usvajanje grubih razvojnih miljokaza praćeno je u sve rođene djece s DS od 2 mjeseca starosti djeteta do njihove 5 godine. Procjena veličine uzorka i duljine vremena prikupljanja podataka izvedena je na temelju broja djece s DS rođenih u razdoblju od 1990. do 2000. U tom desetogodišnjem razdoblju rođeno je 70 djece s DS, a u razdoblju od 2000.-2015. rođeno je 92 djece od kojih je 72 provodilo neurorazvojnu rehabilitaciju u Zavodu za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu KBC-a Split. S obzirom na veličinu populacije djece s DS uključene u neurorehabilitacijsko liječenje izračunata minimalna efektivna veličina uzorka bila je 66 djece (*Raosoft Sample Size Calculator*) uzimajući u obzir distribuciju odgovora od 50%, CI 95% i vjerojatnost pogreške $p < 0.05$.

3.1.a. Kriteriji isključenja:

- Iz istraživanja su isključena sva djeca s DS s velikim kongenitalnim anomalijama definiranim od strane European Concerted Action on Congenital Anomales and Twins (EUROCAT) [13] kako bi se umanjio potencijalni utjecaj ozbiljnih zdravstvenih problema i duljine liječenja na usvajanje razvojnih motoričkih prekretnica. U ispitivanoj populaciji 13 djece s DS (13/72) imalo je velike kongenitalne anomalije.
- Iz istraživanja su isključena djeca koja su propustila više od tri kontrolna pregleda tijekom ispitivanog razdoblja (2 mj.-5 god. starosti djeteta). U ispitivanoj populaciji 3 djece s DS (3/72) propustilo je 3 i više kontrolnih pregleda.
- Od ukupnog broja 72 novorođenčadi s DS rođene u razdoblju 2000.-2015. uključene u neurorehabilitacijsku terapiju u Zavodu za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu KBC-a Split iz istraživanja je isključeno 16 djece (16/72).

3.1.b. Kriterij uključenja

U istraživanje su uključena sva novorođenčad s DS razvrstana prema CI u skupinu proporcionalne i neproporcionalne djece, a čija je pripadnost jednoj ili drugoj skupini potvrđena postupkom diskriminantne analize (DA).

3.2. Postupci

Obučene medicinske sestre koristile su standardizirane protokole za procjenu antropometrijskih mjera novorođenčeta: porođajnu težinu (PT), duljinu (PD) i opseg glave (HC) za gestacijsku dob i spol.

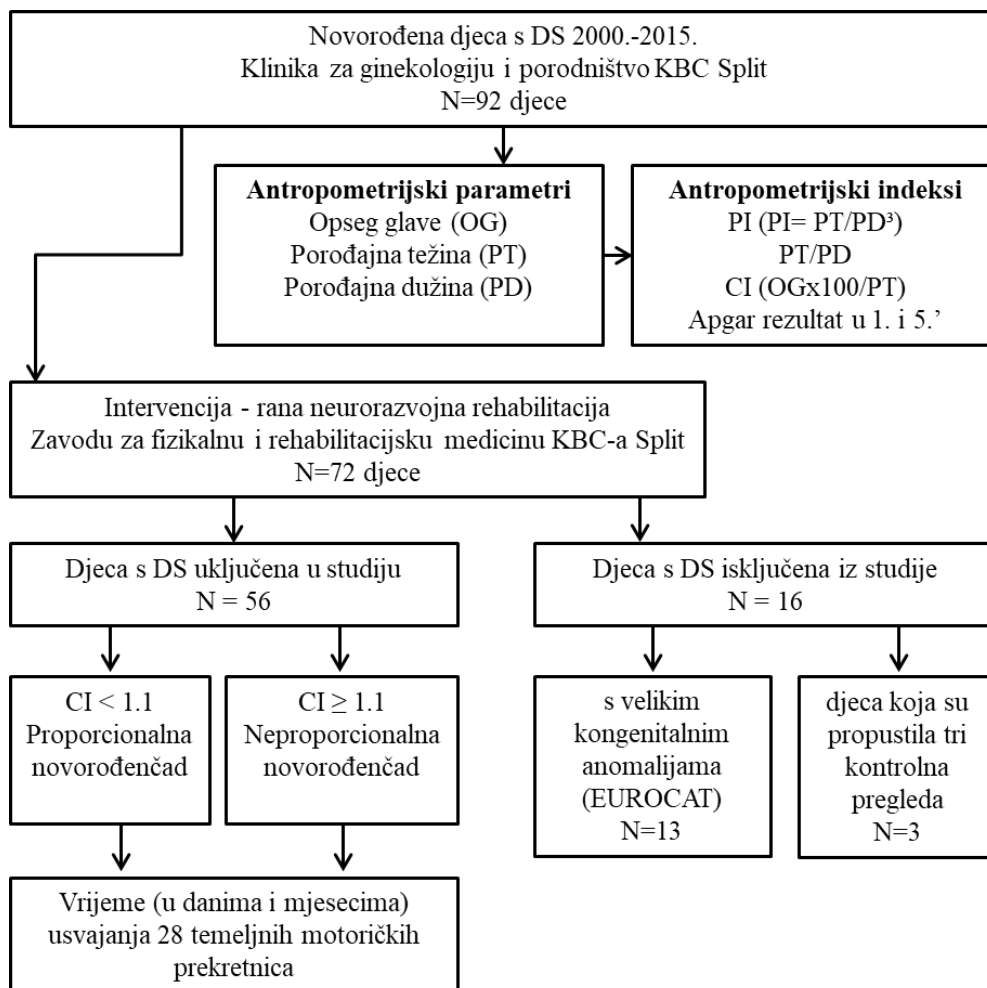
Dobivene vrijednosti antropometrijskih mjera standardizirane su na percentilnim krivuljama rasta SZO-a za tipičnu djecu [52] i na percentilnim krivuljama rasta specifičnim za DS djecu [84]. Za korekciju antropometrijskih mjera nedonoščadi rođenih prije 37 tjedna gestacije koristili smo Fentonovu krivulju rasta [81]. Na temelju antropometrijskih mjerenja novorođenčeta (PT(cm), PD(cm), OG(cm)), gestacijska dob (GD) i izračunali smo antropometrijske indekse: stanja uhranjenosti - Pondelarni indeks/PI ($PI = PT/PD^3$) i omjer porođajne težine i porođajne dužine/PT/PD, indeks proporcionalnosti tijela novorođenčeta-cefalizacijski indeks/CI ($OG \times 100/PT$) i indeks vitalnost novorođenčadi (Apgar rezultat u 1. i 5. minuti). U procjenu karakteristika novorođenčeta uključili smo i vrstu poroda (vaginalni ili carski rez).

Komorbidna stanja procijenjena su na temelju dijagnoza postavljenih neposredno nakon rođenja na Odjelu za neonatologiju Klinike za ginekologiju i porodništvo KBC Split. Komorbidne smetnje novorođenčeta razvrstane se na temelju kriterija European Concerted Action on Congenital Anomales and Twins (EUROCAT) [13] u skupinu velikih i malih kongenitalnih anomalija. Taj podatak jedan je od kriterija uključenja/isključenja novorođenčadi u studiju. Iz istraživanja su isključena ona novorođenčad s DS u kojih su utvrđene velike kongenitalne anomalije radi mogućeg utjecaja liječenja na vrijeme usvajanja motoričkih prekretnica.

Modificirani elektronski protokol Münchenske funkcionalne razvojne dijagnostike (MFDD) [134] razvijen za potrebe ovog istraživanja omogućio je unošenje datuma, redosljeda pregleda i podatak je li dijete između dva kontrolna pregleda usvojilo određenu motoričku

prekretnicu specifičnu za dob djeteta u tom trenutku. Podatci o usvojenoj prekretnici izraženi su na binarnoj ljestvici (0-1).

Podatke o usvojenim motoričkim prekretnicama uzimali su iskusni kliničari - fizijatri sa završenom izobrazbom u procjeni psihomotoričkih sposobnosti djeteta prema kriterijima Minhenske funkcionalne dijagnostike. Klinički pregledi do vremena kad je dijete prohodalo bili su u razmacima od 2-3 mjeseca, a nakon što je dijete prohodalo svakih 3-6 mjeseci. Prilikom svakog pregleda dob djeteta izražena je u danima i mjesecima starosti djeteta u tom trenutku (Slika 1.).



Slika 1. Dijagram tijeka istraživanja

3.3. Materijali

Vrijednosti PT, PD i OG utvrđeni su na temelju kalibriranih instrumenata prema standardiziranim protokolima za prikupljanje izravnih antropometrijskih parametara novorođenčeta.

Dobivene rezultati prikazani su na krivuljama rasta Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) [52] u percentilnim vrijednostima za dob i spol tipične djece i percentilnim vrijednostima za dob i spol specifičnim za DS djecu [84].

Na temelju dobivene percentilne raspodjele novorođenčadi s DS, novorođenčad je razvrstana u skupinu novorođenčadi male za gestacijsku dob (SGA eng. Small for gestation age), primjerene težine za gestacijsku dob (AGA eng. appropriate for gestation age) ili preveliku za gestacijsku dob (LGA eng. large for gestation age). Za procjenu rasta nedonošene novorođenčadi rođene prije 37 tjedana gestacije korištena je Fentonova korekcijska krivulja rasta [81] prilagođena spolu i gestacijskoj dobi. Podatci o načinu poroda i stupanj vitalnosti novorođenčeta u 1. i 5 minuti i komorbidna stanja procijenjeni su na temelju dijagnoza postavljenih neposredno nakon rođenja na Odjelu neonatologije i preuzeti su iz medicinske dokumentacije novorođenčeta s DS.

Komorbidne smetnje su klasificirane prema kriterijima EUROCAT) [13] na velike i male komorbidne anomalije. Münchenska funkcionalna razvojna dijagnostika (MFDD, Hellbrügge, 1995.) [81] razvijena je s ciljem evaluacije ukupnog psihomotornog razvoja djeteta u dobi od prvog mjeseca do šeste godine života i planiranja odgovarajućih psiho-fizio-terapijskih postupaka.

MFDD je kvantitativna metoda koja pokazuje konvergenciju (ili divergenciju) ispitivanog djeteta s obrascima uočenim kod 90% djece iste dobi, što predstavlja normu razvoja za tu razvojnu i kronološku dob djeteta. Metoda je visoko objektivna jer su rezultati pojedinih zadataka nedvosmisleni, tj. je li dijete izvršilo zadani pokus/zadatak ili nije – bez mogućnosti među-evaluacije.

Dobiveni rezultat za usvojenu funkciju pokazatelj je razvojne dobi određenog djeteta. To nam omogućava usporedbu postignutog stupnja razvoja sa stupnjem razvoja definiranog razvojnom normom. Razvoj se smatra primjerenim ako je dijete postiglo miljokaz do dobi u kojoj ga postiže 90% njegovih vršnjaka.

Münchenska funkcionalna razvojna dijagnostika [134] omogućava evaluaciju 8 najvažnijih psihomotoričkih funkcija (dobi): puzanja, sjedenja, hodanja, hvatanja, percepcije, govora, razumijevanja govora i socijalizacije.

Za potrebe ovog istraživanja razvit će se elektronska verziju Münchenske funkcionalne razvojne dijagnostike (MFDD, [134]) koja uključuje procjenu 28 temeljnih motoričkih miljokaza u tri položaja potrbušnom (1); uspravnom, stajanju i hodanju (2); leđnom i

sjedećem (3). Procjenom navedenih grubih motoričkih miljokaza obuhvatili smo tri dobi u razvoju hoda: puzanja, hodanja i sjedenja.

Tablica 2. Temeljni motorički razvojni miljokazi MFDD

Položaj	Razvojna dob	Motorički miljokazi
Potrbušni	Dob puzanja	Odiže glavu od podloge do 90°, osloni se na podlaktice Osloni se na ispružene ruke Rotira se s leđa na trbuh i obrnuto Zauzima četveronožni položaj Puže po dlanovima i koljenima
Upravni stajanje i hodanje	Dob hodanja, A	Semifleksija kukova i koljena Oslonac na čitava stopala, podržava svoju težinu Stoji samostalno uz vlastito pridržavanje Ustaje samostalno uz držanje za okolne predmete Korača postranično Stoji samostalno, bez pridržavanja
Upravni stajanje i hodanje	Dob hodanja, B	Hoda samostalno Ustaje samostalno bez pridržavanja Sagiba se (čučne) i nešto podiže bez podupiranja Penje se tri stepenice dječjim iskorakom, pridržava se Udara loptu nogom Silazi tri stepenice dječjim iskorakom, pridržava se Stoji 2 sek. na jednoj nozi bez pridržavanja Stoji na mjestu bez padanja
Leđni i sjedeći	Dob sjedenja	Očima prati igračku od jednog do drugog oćnog kuta Pri traktiji glava slijedi trup Postavljen, samostalno sjedi najmanje 5 sekundi podupirući se prema naprijed Postavljen zadrži sjedeći položaj najmanje 1 min Posjeda se samostalno Sjedi samostalno, sigurno

* Hellbrügge T. Munich functional developmental diagnosis for the first, second, and third year of life. 1st ed. Munich: Theodor Hellbrügge International Institute for Developmental Rehabilitation; 1995.

3.4. Statistički postupci

U prvom dijelu istraživanja opisali smo ukupnu populaciju ispitivane djece (N=92) s DS u terminima srednjih vrijednosti, standardnih odstupanja i 95%CI s obzirom na spol, gestacijsku dob, antropometrijske mjere (PT, PD i OG), indekse nutritivnog statusa (PT/PD, PI i CI), indekse vitalnosti (Apgar rezultat u 1' i 5').

Standardizacijom antropometrijskih mjera (PT, PD i OG) prema krivulji rasta za tipičnu djecu SZO [52] i nizozemskoj/TNO [84] krivulji razvijenoj za djecu s DS utvrdili smo granične vrijednosti PT, PD i OG tzv. 'cut of point' za rizićnu novorođenćad s $DS \leq 10$ perc. Primjenom

dendrograma prikazane su hijerarhijske udaljenosti između ispitivanih antropometrijskih pokazatelja rasta, nutritivnog statusa, vitalnosti i načina poroda, kongenitalnih anomalija i komorbidnih smetnji u novorođenčadi s DS.

Utvdili smo senzitivnost, specifičnost i prediktivnu valjanost (pozitivnu *ppv* i negativnu *npv*) CI u prepoznavanju rizičnosti razvojnih čimbenika u novorođenčadi s DS s obzirom na: spol, gestacijsku dob, antropometrijske pokazatelje rasta (PT/PD i OG), pokazatelje nutritivnog statusa (PT/PD, PI) i vitalnosti (Apgar rezultat u 1' i 5'), način porod, kongenitalne anomalije i komorbidne smetnje (TSH>6, WMI, IVH, DWM, CV, VSD, ECD, ASDII, PDA). Usporedili smo vrijeme usvajanja razvojnih miljokaza u sve djece uključene u neurorazvojnu rehabilitaciju (N=72) s DS s različitim čimbenicima rizika u odnosu na razvojne norme za tipičnu djecu.

U drugom dijelu istraživanja, točnost kliničkog razvrstavanja novorođenčadi s DS na temelju vrijednosti cefalizacijskog indeksa u skupinu neproporcionalne ($CI \geq 1.1$) odnosno proporcionalne djece ($CI < 1.1$) provjerena je primjenom postupka diskriminantne analize/DA. Dobiveni rezultati DA omogućili su nam uvid u: broj točno, odnosno pogrešno klasificirane djece u skupinu, uz točnost pojedinačnog razvrstavanja svakog djeteta.

Psihometrijske značajke modificiranog MFDD procijenjene su na osnovu koeficijenta pouzdanosti (Cronbachov alfa ≥ 0.90) i sadržajne valjanosti ispitivanih čestica (≥ 0.90). Primjenom Levene testa (Leven's statistics) utvrđena je homogenost varijance vremena za postizanje 28 miljokaza u proporcionalne i neproporcionalne djece uz razinu značajnosti CI95% ($p < 0.05$). Na temelju dobivenih rezultata homogenosti varijance izveli smo zaključke o diskriminirajućoj valjanost modificirane MFDD [134] ljestvica.

Primjenom postupka binomne logističke regresije utvrđen je funkcionalni odnos između prosječnog vremena stjecanja motoričkih prekretnica za skupinu proporcionalne i neproporcionalne djece. Procijenjeni su omjeri izgleda (OR) neproporcionalne u odnosu proporcionalnu djecu s DS da će u okviru prosječnog vremena usvojiti pojedinu od 28 temeljnih motoričkih prekretnica uz interval pouzdanosti CI95%.

MFDD [134] rezultate za razvojne prekretnice analizirali smo kao kontinuirane varijable. Naveli smo učestalost, srednje vrijednosti \pm standardna devijacija, medijane s interkvartilnim (IQR) rasponom kao i 95% intervale pouzdanosti (CI).

Rezultate linearne regresijske analize koristili smo za predviđanje broja mjeseci potrebnih za postizanje 28 prekretnica u ležećem ("dob puzanja"), stojećem ("dob hodanja A i B"),

ležećem i sjedećem ("dob sjedenja") za proporcionalnu i neproporcionalnu djecu s DS-om. Model je prihvatljiv ukoliko je pogreška u predviđanju mjeseci za postizanje prekretnice na temelju distribucija mjeseci do usvajanja svih prekretnica $P=0.001-0.011$.

Pretpostavka o linearnom odnosu u usvajanju prekretnica počiva na zaključcima da je psihomotorički razvoj kontinuiran i vrijeme usvajanja jednostavnijih motoričkih funkcija utječe na usvajanje složenijih.

U postupku statističke analize rezultata koristili smo statističke pakete *R* (verzija 4.0.2) i jamovi (*version 2.2.5*) and IBM SPSS Statistics 19 uz prihvaćenu razinu značajnosti $P < 0.05$.

4. REZULTATI

4.1. Pokazatelji rasta, nutricije, proporcionalnosti i vitalnosti novorođenčadi s DS

U prvom dijelu obrade rezultata istraživanja analizirani su rezultati novorođenčadi s DS (N=92) rođene u razdoblju od 2000. do 2015 u KBC Split, s obzirom na:

- a) na spol, GD, antropometrijske mjere i indekse, Apgar rezultat u 1' i 5'i vrstu poroda,
- b) perinatalne rizične čimbenike u novorođenčad čije su PT, PD, OG ispod 10 perc. prema krivuljama za tipičnu djecu WHO i krivuljama razvijenim za DS,
- c) pokazatelje malnutricije (PT/PD<10 perc, PI<2.32), tjelesne neproporcionalnosti djece (CI≥1.1) i vitalnosti novorođenčeta s DS
- d) senzitivnost, specifičnost i prediktivnu valjanost CI u prepoznavanju rizičnosti antropometrijskih i zdravstvenih perinatalnih čimbenika za tjelesnu neproporcionalnost (CI≥1.1),
- e) blizinu ili udaljenost i pripadnost zajedničkom klasteru ispitivanih čimbenika rizika: spola, gestacijske dobi, antropometrijskih mjera, nutritivnog statusa, proporcionalnosti, vitalnosti i zdravstvenih perinatalnih rizičnih čimbenika
- f) vrijeme usvajanja razvojnih miljkaza (25, prednje, postranične i stražnje obrane nisu uključene) u djece s DS uključenih u neurorazvojnu rehabilitaciju (N=72) s različitim perinatalnim čimbenicima rizika u odnosu na razvojne norme za tipičnu djecu

Tablica 3. Antropometrijske mjere novorođenčadi s DS

	Spol	N	M	95% CI	SD	Min.	Max.
Gestacijska dob	M	51	37,5	(37.1 - 38)	1,64	33	40
	Ž	41	37,3	(36.8 - 37.8)	1,67	33	39
PD cm	M	51	47,7	(47 - 48.5)	2,88	37	53
	Ž	41	47,2	(46.3 - 48)	2,73	39	53
PT gr	M	51	2872,6	(2716.4 - 3028.9)	569,35	1085	3900
	Ž	41	2863,9	(2704.4 - 3023.4)	520,95	1450	4000
OG cm	M	51	32,5	(32 - 33)	1,78	27	36,8
	Ž	41	32,1	(31.6 - 32.6)	1,6	27	34,3

Novorođenčad s DS su rođena s prosječnom gestacijskom dobi 37.4 tjedana, 26 (28, 26%, 95%CI 37.1-37.7) djece rođeno je prije termina a 66 (71.74%) na termin. Prosječna PT novorođenčadi bila je 2868,8 g (95%CI 2757,3-2980.2), PD 47,5cm (95%CI 46.9-48.1) i OG

32. 3 cm (95%CI 32.0-32.7). Muška novorođenčad bila je nešto starije GD od ženske i imali su višu prosječnu PD, PT i OG (Tablica 3.).

Tablica 4. Nutritivni status (PT/PD, PI), tjelesna (ne)proporcionalnost (CI) i vitalnost (A' i A'') novorođenčadi s DS

	PT/PD perc.	Spol	N	M	95% CI	SD	Min.	Max.
PT/PD vrijednost	> 10 perc.	M	42	62,2	(60 - 64.5)	7,39	40,2	75
		Ž	37	61,9	(59.5 - 64.2)	7,24	46,7	75,5
	≤10 perc.	M	9	48	(42 - 53.9)	9,09	29,3	58,7
		Ž	4	46,6	(39.2 - 54)	7,51	37,2	55,6
	PI sim./asim.	Spol	N	M	95% CI	SD	Min.	Max.
PI vrijednost	< 2.32	M	4	2,02	(1.8 - 2.24)	0,224	1,77	2,26
		Ž	3	2,31	(2.3 - 2.31)	0,004	2,3	2,31
	2.32 - 2.85	M	39	2,59	(2.55 - 2.63)	0,132	2,32	2,82
		Ž	25	2,59	(2.53 - 2.66)	0,163	2,32	2,84
	> 2.85	M	8	2,98	(2.93 - 3.03)	0,073	2,89	3,12
		Ž	13	3,02	(2.93 - 3.11)	0,164	2,85	3,39
	CI sim./asim.	Spol	N	M	95% CI	SD	Min.	Max.
CI vrijednost	< 1.1	M	25	1,01	(0.986 - 1.03)	0,06	0,893	1,1
		Ž	18	0,989	(0.959 - 1.02)	0,065	0,845	1,09
	≥ 1.1	M	26	1,34	(1.23 - 1.45)	0,287	1,113	2,56
		Ž	23	1,285	(1.206 - 1.36)	0,194	1,107	2,01
	Apgar rezultat 1'	Spol	N	M	95% CI	SD	Min.	Max.
Apgar 1'	≥ 8	M	35	9,26	(9.01 - 9.5)	0,741	8	10
		Ž	34	9,03	(8.76 - 9.3)	0,797	8	10
	< 8	M	13	6,08	(5.18 - 6.98)	1,656	1	7
		Ž	6	6,67	(6.25 - 7.08)	0,516	6	7
	Apgar rezultat 5'	Spol	N	M	95% CI	SD	Min.	Max.
Apgar 5'	≥8	M	35	9,26	(9 - 9.52)	0,78	8	10
		Ž	34	9,12	(8.85 - 9.39)	0,808	8	10
	< 8	M	13	6,15	(5.24 - 7.06)	1,676	1	7
		Ž	6	6,83	(6.51 - 7.16)	0,408	6	7

Procjenom nutritivnog statusa novorođenčadi s DS s obzirom na omjer PT/PD 13 novorođenčadi bilo je ispod 10 perc. tj. mršavo za svoju tjelesnu dužinu (95%CI 43.0-52.1). Bilo je više mršave muške nego ženske djece. PI dao je poštenije rezultate tako je samo 7 djece imalo vrijednosti <2.32 (95%CI 1.98-2.31) odnosno procijenjeni su mršavima (Tablica

4). 49 (53.26%) novorođenčadi s DS bilo je neproporcionalno odnosno imalo je neskladan omjer između OG i PT ($C \geq 1.1$, 95%CI 1.24-1.38). Tjelesna neproporcionalnost prisutnija je kod muške nego u ženske novorođenčadi (Tablica 3.). 19 novorođenčadi s DS, od čega 13 muške i 6 ženske djece imalo je niže vrijednosti Apgar skora u 1' i 5 minuti. Ta djeca pokazivala su slabije znakove vitalnosti (95%CI 6.51-7.16), Tablica 4.

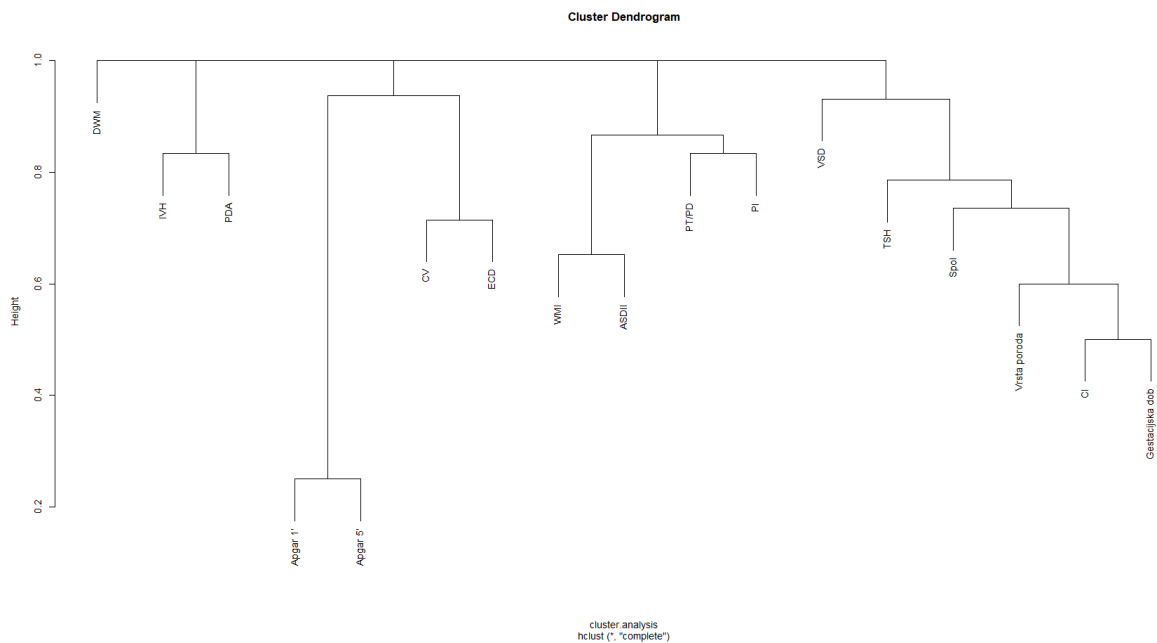
Tablica 5. Način poroda novorođenčadi s DS

	Spol	Carski rez	N
Vrsta poroda	M	Vaginalni	40
		Carski	11
	Ž	Vaginalni	22
		Carski	19

Tablica 6. Standardizacija antropometrijskih mjera (PT, PD i OG) prema krivulji rasta za tipičnu djecu SZO [52] i nizozemskoj [84] krivulji razvijenoj za djecu s DS.

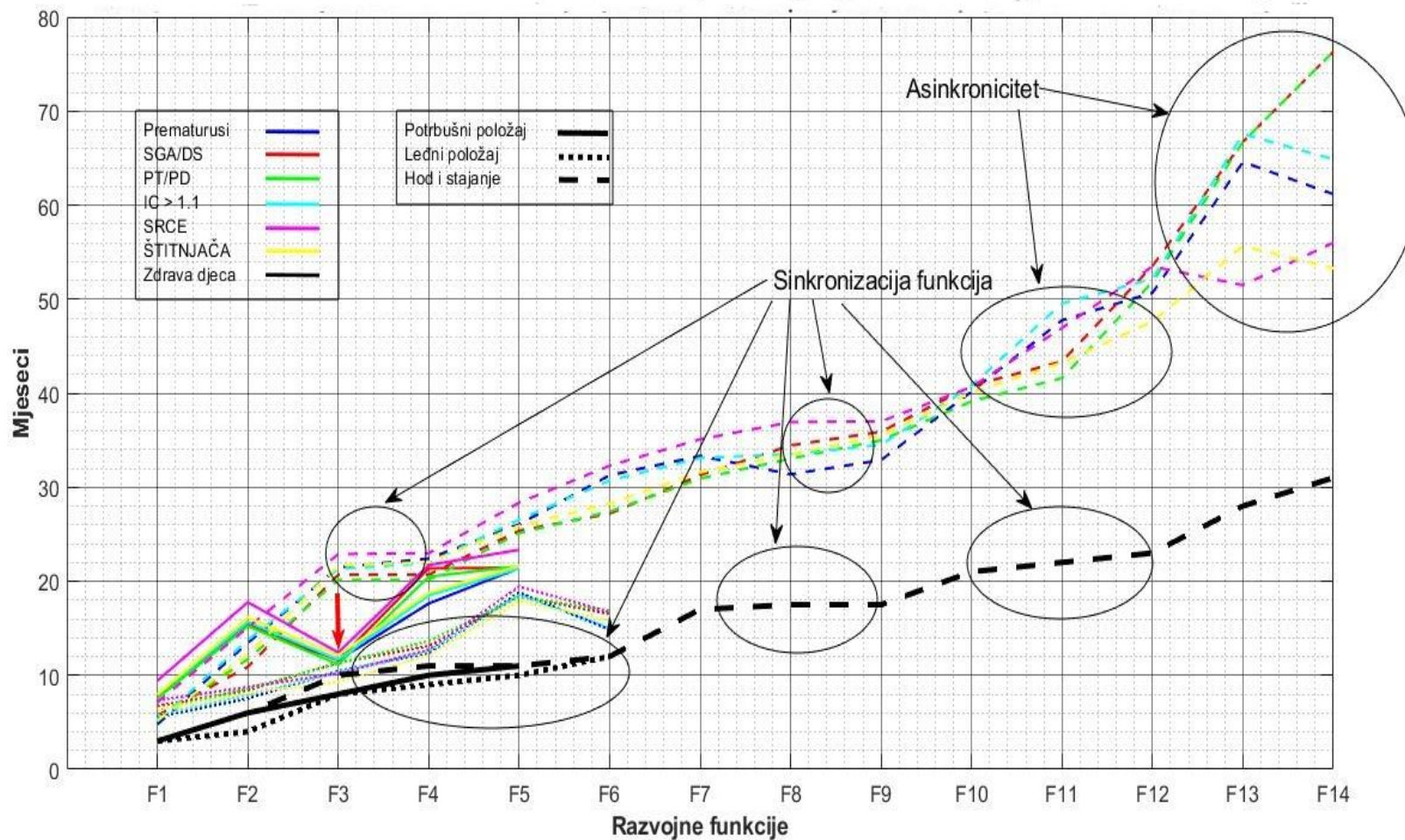
	PT/NTO	N	Mean	95% CI	SD	Min.	Max.
PT gr	> 10 perc.	87	2942	(2846 - 3038)	457	2050	4000
	≤ 10 perc.	5	1587	(1306 - 1868)	321	1085	1850
	PT/ZD WHO	N	Mean	95% CI	SD	Min.	Max.
PT gr	> 10 perc.	62	3169	(3090 - 3248)	317	2650	4000
	≤ 10 perc.	30	2248	(2119 - 2376)	359	1085	2600
	PD/NTO	N	Mean	95% CI	SD	Min.	Max.
PD cm	> 10 perc.	79	48,3	(47.9 - 48.7)	1,96	45	53
	≤ 10 perc.	13	42,6	(41.4 - 43.8)	2,26	37	44
	PD/ZD WHO	N	Mean	95% CI	SD	Min.	Max.
PD cm	> 10 perc.	57	49,2	(48.8 - 49.6)	1,46	47	53
	≤ 10 perc.	35	44,7	(44 - 45.4)	2,22	37	47
	OG/NTO	N	Mean	95% CI	SD	Min.	Max.
OG cm	> 10 perc.	78	32,8	(32.6 - 33.1)	1,12	31	36,8
	≤ 10 perc.	14	29,4	(28.6 - 30.1)	1,35	27	30,8
	OG/ZD WHO	N	Mean	95% CI	SD	Min.	Max.
OG cm	> 10 perc.	48	33,5	(33.3 - 33.7)	0,807	32,5	36,8
	≤ 10 perc.	44	31	(30.6 - 31.4)	1,406	27	32,6

Kategorizacijom vrijednosti porođajne mase prema normama za tipičnu djecu SZO 30 (27,60%) novorođenčadi bilo je maleno za gestacijsku dob (*SGA*), srednja vrijednost PT ispod 10 perc. bila je $2248 \text{ g} \pm 359 \text{ g}$. Kategorizacijom vrijednosti PT prema krivuljama za DS NTO bilo ih je 5 (5,43%) novorođenčdi bilo je maleno za gestacijsku dob (*SGA*), srednja vrijednost PT ispod 10 perc. bila je $1587 \text{ g} \pm 321 \text{ g}$. Porođajnu dužinu ispod 10 percentile prema SZO krivuljama za tipičnu djecu imalo je 35 (38.04%) djece, srednja vrijednost PD ispod 10 perc. bila je $44.7 \pm 2.22 \text{ cm}$. Porođajnu dužinu ispod 10 percentile prema krivuljama za djecu s DS NTO imalo je 13 (14.13%) djece, srednja vrijednost PD ispod 10 perc. bila je $42.6 \text{ cm} \pm 2.26 \text{ cm}$. Opseg glave ispod 10 percentile prema SZO krivuljama za tipičnu djecu imalo je 44 (47.83%) djece, srednja vrijednost OG ispod 10 perc. bila je $31.0 \pm 1.41 \text{ cm}$. Opseg glave ispod 10 percentile prema krivuljama za djecu s DS NTO imalo je 14 (15.22%) djece, srednja vrijednost OG ispod 10 perc. bila je $29.4 \pm 1.35 \text{ cm}$ (Tablica 6.).



Slika 2. Hijerarhijski prikaz (dendrogram) udaljenosti između ispitivanih antropometrijskih pokazatelja rasta, nutritivnog statusa, vitalnosti i načina porod, kongenitalnih anomalija i komorbidnih smetnji u novorođenčadi s DS

Analizom dendrogramskog stabla možemo definirati parametre koji su bliži vs. udaljeniji ili koji čine isti klaster. Sa CI isti klaster čine GD, vrsta poroda, spol, razina TSH i VSD (ventrikularno septalni defect). Mjera najbliža CI je GD, slijedeći po udaljenosti su vrsta poroda i CI, vrsta poroda i spol, zatim spol i razina TSH, te TSH i VSD (Slika 2.).



Slika 3. Usporedba usvajanja razvojnih miljkaza u djece s DS s različitim zdravstvenim čimbenicima rizika u odnosu na razvojne norme za tipičnu djecu

Slikovni prikaz (Slika 3.) omogućava nam usporedbu prosječnog vremena usvajanja motoričkih prekretnica (25 prekretnica) u 72 djece uključene u neurorazvojnu terapiju s DS s obzirom na čimbenike zdravstvenog rizika u odnosu na norme za tipičnu djecu (Slika 2., Slika 3.). Promatrani perinatalni čimbenici rizika bili su: prematuritet, SGA prema percentilama za DS, $PT/PD \leq 10$ per, $CI \geq 1,1$, kongenitalne srčane anomalije, bolesti štitnjače. U djece s DS u usporedbi s normama za tipičnu djecu, bez obzira na čimbenike zdravstvenog rizika, uočava se kašnjenje u usvajanju svih motoričkih prekretnica. Sve prekretnice djeca s DS usvajaju istim redoslijedom osim rotacije. Rotacija se kod sve djece s DS pojavljuje prije oslonca na ispružene ruke za razliku od tipične djece. Najveće razlike među djecom s DS s različitim zdravstvenim rizicima bile su u usvajanju prekretnica F11 (udara loptu nogom) i F14 (skoči na mjestu bez padanja) što dovodi do disinkronizacije krivulja na prikazu (Slika 3.). Usvajanje motoričkih prekretnica u djece s kongenitalnim srčanim anomalijama pokazuju najveće usporenje u početnim funkcijama da bi u stjecanju složenijih funkcija doživjela zamah (Slika 3.).

Tablica 7. Senzitivnost, specifičnost i prediktivna valjanost CI u prepoznavanju rizičnosti razvojnih čimbenika

Perinatalni čimbenici	Sensitivity	CI_1	Specificity	CI_2	npv	CI_3	ppv	CI_4	Kappa	CI_5	Std_err	p_value
Spol	0,474	0.34-0.60	0,608	0.47-0.74	0,508	0.383- 0.634	0,574	0.43-0.72	0,081	-0.10-0.27	0,094	0,392
Gestacijska dob	0,562	0.45-0.67	0,929	0.83-1.02	0,426	0.302-0.55	0,957	0.9-1.02	0,355	0.22-0.494	0,071	0
Opseg glave < 10 perc.	0,596	0.47-0.72	0,745	0.62-0.87	0,623	0.501- 0.745	0,723	0.596-0.85	0,338	0.16-0.51	0,089	0
Porodajna dužina < 10 perc.	0,603	0.49-0.72	0,914	0.82-1.01	0,525	0.399-0.65	0,936	0.87-1.01	0,433	0.29-0.58	0,075	0
Porodajna težina < 10 perc.	0,56	0.45-0.67	1	1-1	0,393	0.27-0.52	1	1-1	0,361	0.23-0.49	0,066	0
PT/PD < 10 perc.	0,528	0.42-0.63	1	1-1	0,311	0.19-0.43	1	1-1	0,283	0.16-0.40	0,06	0
PI < 10 perc.	0,475	0.38-0.57	1	1-1	0,148	0.06-0.24	1	1-1	0,131	0.05-0.22	0,043	0,002
Porod carskim rezom	0,513	0.40-0.63	0,75	0.6-0.9	0,393	0.27-0.52	0,83	0.72-0.94	0,208	0.05-0.36	0,079	0,009
Apgar score 1 minuta < 8	0,526	0.397-0.66	0,667	0.54-0.796	0,557	0.44-0.68	0,638	0.50-0.78	0,191	0.01-0.37	0,093	0,039
Apgar score 5 minuta < 8	0,527	0.39-0.68	0,66	0.53-0.79	0,574	0.45-0.698	0,617	0.48-0.76	0,187	0.04-0.37	0,093	0,045
WMI	0,458	0.35-0.56	0,64	0.45-0.83	0,262	0.15-0.37	0,809	0.696-0.92	0,065	-0.08-0.21	0,074	0,38
IVH	0,433	0.35-0.53	0,5	0.01-0.99	0,033	-0.01-0.08	0,957	0.9-1.02	-0,009	-0.07-0.06	0,033	0,793
DWM	0,439	0.35-0.53	1	1-1	0,016	-0.02-0.05	1	1-1	0,014	-0.014- 0.042	0,014	0,317
CV	0,424	0.33-0.52	0,444	0.12-0.77	0,066	0.00-0.13	0,894	0.81-0.98	-0,036	-0.132-0.06	0,049	0,46
VSD	0,402	0.30-0.50	0,375	0.14-0.61	0,098	0.02-0.17	0,787	0.67-0.90	-0,103	-0.23-0.024	0,065	0,111
ECD	0,434	0.34-0.53	0,556	0.231-0.88	0,082	0.01-0.15	0,915	0.84-0.995	-0,003	-0.096-0.09	0,048	0,953
ASDII	0,44	0.33-0.55	0,583	0.39-0.78	0,23	0.12-0.34	0,787	0.67-0.90	0,015	-0.129-0.16	0,074	0,835
PDA	0,434	0.34-0.53	0,556	0.231-0.88	0,082	0.03-0.15	0,915	0.84-0.995	-0,003	-0.096-0.09	0,048	0,953

U procjeni pouzdanosti dijagnostičkih kriterija za tjelesnu neproporcionalnost ($CI \geq 1.1$), izračunata je senzitivnost i specifičnost testa u prepoznavanju čimbenika rizika za neproporcionalnost (Tablica 6.) Test je senzitivan i ima značajnu pozitivnu prediktivnu valjanost (ppv) za prematuritet, $PT < 10$ perc, $PD < 10$ perc, $OG < 10$ perc, $PT/PD < 10$ perc, $PI < 2.32$, porod carskim rezom i Apgar score 1' i 5' < 8 ($P < 0.05$), Tablica 7.

4.2. Psihometrijske značajke MFDD, klinička razdioba uzorka, rizici i izrada modela

U drugom dijelu obrade rezultata istraživanja prikazani su rezultati:

- a) procjene pouzdanosti i sadržajne valjanosti modificirane MFDD (28 motoričkih miljokaza) na uzorku 56 djece s DS klinički procijenjenih neproporcionalnima odnosno proporcionalnima na temelju CI, a koja su ispunjavala kriterije uključenja u studiju,
- b) procjene homogenosti varijance vremena usvajanja 28 motoričkih miljokaza za skupinu proporcionalne i skupinu neproporcionalne djece ($N=56$),
- c) procjena točnosti razdiobe uzorka na proporcionalnu i neproporcionalnu novorođenčad s DS primjenom postupka diskriminantne analize (DA),
- d) karakteristike proporcionalne i neproporcionalne djece (spol, GD, PT, PD i OG antropometrijske mjere izražene u vrijednostima g, cm),
- e) procjena vjerojatnosti i rizika (OD ratio/RR) vremena usvajanja motoričkih prekretnica uz $CI_{95\%}$ s za proporcionalnu i neproporcionalnu djecu s DS,
- f) linearno regresijski model za procjenu vremena usvajanja motoričkih miljokaza za proporcionalnu i neproporcionalnu djecu.

Tablica 8. Pouzdanost i sadržajna valjanost MFDD

Motorički miljkazi	Scale Mean If Item Deleted	Scale Variance If Item Deleted	Corrected Item-Total Correlation	Squared Multiple Correlation	Cronbach's Alpha If Item Deleted
Odiže glavu od podloge do 90 stupnjeva, osloni se na podlaktice	104.18	630.668	0.492	0.823	0.931
Osloni se na ispružene ruke	104.18	624.768	0.573	0.679	0.93
Zauzima četveronožni položaj	104.16	643.156	0.326	0.586	0.933
Rotira se s leđa na trbuh i obrnuto	104.18	628.222	0.525	0.747	0.931
Puže na dlanovima i koljenima	104.18	618.077	0.666	0.821	0.929
Semifleksija kukova i koljena	104.21	652.499	0.207	0.596	0.934
Oslonac na čitava stopala, podržava svoju težinu	104.12	630.184	0.486	0.739	0.931
Stoji samostalno uz vlastito pridržavanje	103.98	608.163	0.764	0.969	0.927
Ustaje samostalno uz držanje za okolne predmete	103.98	606.418	0.787	0.965	0.927
Korača postranično	103.87	607.639	0.752	0.883	0.928
Stoji samostalno, bez pridržavanja	103.89	608.897	0.745	0.903	0.928
Hoda samostalno	103.86	608.306	0.734	0.925	0.928
Ustaje samostalno bez pridržavanja	103.79	613.299	0.658	0.796	0.929
Sagiba se (čučne) i nešto podiže bez podupiranja	103.8	610.561	0.701	0.872	0.928
Penje se tri stepenice dječjim iskorakom, pridržava se	103.52	626.036	0.492	0.855	0.931
Udara loptu nogom	103.36	619.325	0.572	0.74	0.93
Silazi tri stepenice dječjim iskorakom, pridržava se	103.43	624.686	0.501	0.784	0.931
Stoji dvije sekunde na jednoj nozi bez pridržavanja	102.62	643.802	0.318	0.702	0.933
Skoči na mjestu bez padanja	102.62	643.548	0.321	0.746	0.933
Očima prati igračku od jednog do drugog oćnog kuta	104.14	637.797	0.399	0.59	0.932
Pri trakciji glava slijedi trup	104.14	640.197	0.367	0.601	0.933
Postavljen samostalno sjedi najmanje pet sekundi podupirući se prema naprijed	104.14	625.288	0.571	0.674	0.93
Postavljen zadrži sjedeći položaj najmanje jednu minutu	104.16	623.956	0.59	0.783	0.93
Posjeda se samostalno	104.14	619.797	0.626	0.707	0.929
Sjedi samostalno, sigurno	104.18	625.822	0.558	0.785	0.93

Psihometrijske značajke modificiranog MFDD-a ukazuju na visoku pouzdanost skale (Cronbachova alfa = 0.933) i sadržajnu valjanost ispitivanih motoričkih prekretnica MFDD (0.930–0.931), Tablica 8.

Tablica 9. Levene's test homogenosti varijance modificirane MFDD u proporcionalne i neproporcionalne novorođenčadi s DS

Motorički miljkazi	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Odiže glavu od podloge do 90 stupnjeva, osloni se na podlaktice	0.064	1	54	0.802
Osloni se na ispružene ruke	0.606	1	54	0.440
Zauzima četveronožni položaj	1.908	1	54	0.173
Rotira se s leđa na trbuh i obrnuto	3.451	1	54	0.069
Puže na dlanovima i koljenima	6.514	1	54	0.014
Semifleksija kukova i koljena	0.304	1	54	0.584
Oslonac na čitava stopala, podržava svoju težinu	2.841	1	54	0.098
Stoji samostalno uz vlastito pridržavanje	0.043	1	54	0.837
Ustaje samostalno uz držanje za okolne predmete	0.166	1	54	0.685
Korača postranično	1.948	1	54	0.169
Stoji samostalno, bez pridržavanja	1.603	1	54	0.211
Hoda samostalno	0.082	1	54	0.775
Ustaje samostalno bez pridržavanja	0.899	1	54	0.347
Sagiba se (čučne) i nešto podiže bez podupiranja	1.719	1	54	0.195
Penje se tri stepenice dječjim iskorakom, pridržava se	0.039	1	54	0.845
Udara loptu nogom	0.004	1	54	0.947
Silazi tri stepenice dječjim iskorakom, pridržava se	0.097	1	54	0.756
Stoji dvije sekunde na jednoj nozi bez pridržavanja	1.170	1	54	0.284
Skoči na mjestu bez padanja	1.144	1	54	0.290
Očima prati igračku od jednog do drugog očnog kuta	3.064	1	54	0.086
Pri trakciji glava slijedi trup	0.992	1	54	0.324
Postavljen samostalno sjedi najmanje pet sekundi podupirući se prema naprijed	1.403	1	54	0.241
Postavljen zadrži sjedeći položaj najmanje jednu minutu	0.552	1	54	0.461
Posjeda se samostalno	0.650	1	54	0.423
Sjedi samostalno, sigurno	1.376	1	54	0.246

Homogenost varijance prosječnog vremena potrebnog za postizanje 28 temeljnih prekretnica motoričkog razvoja u proporcionalne i neproporcionalne djece pokazala je da se vrijeme stjecanje 27 prekretnica nije razlikovalo u tim dvjema skupinama, što ih čini homogenima ($p > 0.05$), osim puzanja/recipročnog puzanja ($p < 0.05$), Tablica 9.

Tablica 10. Homogenost varijance prosječnog vremena usvajanja motoričkih prekretnica u proporcionalne i neproporcionalne novorođenčadi s DS

Motorički miljkazi	Wilks' Lambda	F	df1	df2	Sig
Odiže glavu od podloge do 90 stupnjeva, osloni se na podlaktice	0.922	4.575	1	54	0.037*
Osloni se na ispružene ruke	0.908	5.481	1	54	0.023*
Zauzima četveronožni položaj	0.997	0.147	1	54	0.703
Rotira se s leđa na trbuh i obrnuto	0.999	0.081	1	54	0.777
Puže na dlanovima i koljenima	1	0.012	1	54	0.915
Semifleksija kukova i koljena	0.981	1.044	1	54	0.311
Oslonac na čitava stopala, podržava svoju težinu	0.99	0.538	1	54	0.467
Stoji samostalno uz vlastito pridržavanje	0.999	0.064	1	54	0.801
Ustaje samostalno uz držanje za okolne predmete	1	0.007	1	54	0.933
Korača postranično	0.996	0.201	1	54	0.656
Stoji samostalno, bez pridržavanja	0.998	0.092	1	54	0.762
Hoda samostalno	0.995	0.282	1	54	0.598
Ustaje samostalno bez pridržavanja	1	0.004	1	54	0.95
Sagiba se (čučne) i nešto podiže bez podupiranja	0.993	0.393	1	54	0.533
Penje se tri stepenice dječjim iskorakom, pridržava se	0.997	0.149	1	54	0.701
Udara loptu nogom	0.968	1.756	1	54	0.191
Silazi tri stepenice dječjim iskorakom, pridržava se	1	0.02	1	54	0.889
Stoji dvije sekunde na jednoj nozi bez pridržavanja	0.989	0.573	1	54	0.452
Skoči na mjestu bez padanja	0.989	0.573	1	54	0.452
Očima prati igračku od jednog do drugog očnog kuta	0.945	3.163	1	54	0.081
Pri trakciji glava slijedi trup	0.965	1.948	1	54	0.168
Postavljen samostalno sjedi najmanje pet sekundi podupirući se prema naprijed	0.933	3.9	1	54	0.053*
Postavljen zadrži sjedeći položaj najmanje jednu minutu	0.939	3.489	1	54	0.067
Posjeda se samostalno	1	0.03	1	54	0.956
Sjedi samostalno, sigurno	1	0.05	1	54	0.945

*p<0.05

Statistički značajna razlike ($P < 0.05$) u vremenu usvajanja motoričkih prekretnica između proporcionalne i neproporcionalne djece prisutna su u usvajanju početnih prekretnica: odiže glavu od podloge do 90 stupnjeva, osloni se na podlaktice, osloni se na ispružene ruke i postavljen samostalno sjedi najmanje pet sekundi podupirući se prema naprijed (Tablica 10.).

Tablica 11. Procjena točnosti razvrstavanja (DA) novorođenčadi s DS u skupinu proporcionalne i neproporcionalne novorođenčadi na temu CI ($CI < 1.1$, $CI \geq 1.1$)

DA rezultati razvrstavanja ^a				
Cefalizacijski indeks		Predikcija članstva u grupi		Total
		CI < 1.1	CI > 1.1	
	CI < 1.1	26	4	30
	CI > 1.1	5	21	26
%	CI < 1.1	86.7	13.3	100.0
	CI > 1.1	19.2	80.8	100.0

^a83.9% novorođenčadi točno je razvrstano

Postupkom DA, provjerena je točnost kliničkog razvrstavanja 56 djece s DS-om u dvije skupine na temelju CI (ne)proporcionalnosti njihovih antropometrijskih mjera: 83.9% novorođenčadi točno je razvrstano, od čega 86.7% je točno svrstano u grupu proporcionalne, a 13,3% (4/30) pogrešno. U grupu neproporcionalne djece 80.8% (21/26) je točno razvrstanih i 5(19,2%) djece pogrešno (Tablica 11.). Od 56 djece koja su ispunjavala kriterije uključenja u studiju, isključili smo 9 (16%) djece s DS koja nisu ispravno klasificirana u neproporcionalnu ili proporcionalnu skupinu prema DA. 47 djece uključeno je u daljnje ispitivanje (Tablica 11. i 12.).

Tablica 12. Antropometrijske karakteristike 47 (ne)proporcionalne djece s DS uključene u praćenje vremena usvajanja motoričkih prekretnica.

Antropometrijske karakteristike i GD	Grupe djece	
	CI < 1.1 (N = 26)	CI ≥ 1.1 (N = 21)
Spol. N (%)		
Ženski	10 (38/46%)	10 (47/62%)
Muški	16 (61/54%)	11 (52/38%)
Gestacijska dob (tjedni)	38.31±1.12	36.57±1.88
Postnatalne antropometrijske mjere		
Tjelesna težina (g)	3363.46±326.81	2365.48±447.74
Tjelesna dužina (cm)	49.73 (1.59)	45.10 (2.79)
Opseg glave (cm)	33.31 (1.60)	31.46 (1.71)

*SD – standardna devijacija

Tablica 13. Vrijeme i vjerojatnost (OR) usvajanja motoričkih prekretnica u potrbušnom i uspravnom položaju “dob hodanja“ A proporcionalne i neproporcionalne djece s DS

Motoričke prekretnice u potrbušnom položaju “dob puzanja”								
Miljokazi	(Ne)proporcionalnost	N	Mjeseci	SD	OR (CI 95%)	χ² tests	df	p-value
Odiže glavu od podloge do 90°, osloni se na podlaktice	CI* < 1,1	26	5,85	2,58	4,56 (2,83 - 7,32)	41,3	1	< ,001
	CI ≥ 1,1	21	8,22	3,22				
	Total	47	6,91	3,09				
Osloni se na ispružene ruke	CI < 1,1	26	12,4	3,45	7,34 (5,10 - 10,6)	128	1	< ,001
	CI ≥ 1,1	21	16,28	4,59				
	Total	47	14,13	4,41				
Rotira se s leđa na trbuh i obrnuto	CI < 1,1	26	11,13	3,37	1,38 (0,977 - 1,94)	3,34	1	0,068
	CI ≥ 1,1	21	11,58	3,81				
	Total	47	11,33	3,54				
Zauzima četveronožni položaj	CI < 1,1	26	16,9	4,61	0,986 (0,745 - 1,31)	0,00924	1	0,923
	CI ≥ 1,1	21	17,32	5,44				
	Total	47	17,09	4,95				
Puže po dlanovima i koljenima	CI < 1,1	26	19,84	3,8	1,93 (1,48 - 2,51)	23,6	1	< ,001
	CI ≥ 1,1	21	21,12	6,66				
	Total	47	20,41	5,25				
Motoričke prekretnice u uspravnom položaju “dob hodanja” A								
Semifleksija kukova i koljena	CI < 1,1	26	3,9	2,51	3,51 (1,71 - 7,21)	12,6	1	< ,001
	CI ≥ 1,1	21	5,53	3,68				
	Total	47	4,63	3,16				
Oslonac na čitava stopala, podržava svoju težinu	CI < 1,1	25	11,47	4,47	2,27 (1,58 - 3,27)	19,8	1	< ,001
	CI ≥ 1,1	20	12,5	3,75				
	Total	45	11,93	4,15				
Stoji samostalno uz vlastito pridržavanje	CI < 1,1	24	20,22	5,48	2,97 (2,23 - 3,94)	58,1	1	< ,001
	CI ≥ 1,1	19	20,91	5,02				
	Total	43	20,53	5,23				
Ustaje samostalno uz držanje za okolne predmete	CI < 1,1	24	20,62	5,63	2,37 (1,80 - 3,11)	39	1	< ,001
	CI ≥ 1,1	19	21,7	6,46				
	Total	43	21,1	5,96				
Korača postranično	CI < 1,1	22	23,45	3,87	3,14 (2,38 - 4,15)	67,9	1	< ,001
	CI ≥ 1,1	18	25,59	6,83				
	Total	40	24,41	5,44				
Stoji samostalno, bez pridržavanja	CI < 1,1	23	28,81	5,81	0,972 (0,769 - 1,23)	0,0575	1	0,81
	CI ≥ 1,1	18	29,44	7,27				
	Total	41	29,09	6,41				

*CI – cefalizacijski indeks, vrijednost manja od 1.1 ukazuje na proporcionalnost tjelesnih mjera, a vrijednost veća ili jednaka 1.1 na tjelesnu neproporcionalnost
†SD – standardna devijacija

Tablica 14. Vrijeme i vjerojatnost (OR) usvajanja motoričkih prekretnica u uspravnom položaju “dob hodanja“ B proporcionalne i neproporcionalne djece s DS

Motoričke prekretnice u uspravnom položaju “dob hodanja” B								
Miljokazi	(Ne)proporcionalnost	N	Mjeseći	SD	OR (CI 95%)	χ^2 tests	df	p-value
Hoda samostalno	CI* < 1,1	23	30,23	5,96				
	CI ≥ 1,1	17	32,34	6,78	2,04 (1,60 - 2,59)	34,5	1	< ,001
	Total	40	31,12	6,32				
Ustaje samostalno bez pridržavanja	CI < 1,1	22	33,47	6,75				
	CI ≥ 1,1	17	35,29	9,84	0,518 (0,416 - 0,645)	34,9	1	< ,001
	Total	39	34,26	8,17				
Sagiba se (čučne) i nešto podiže bez podupiranja	CI < 1,1	23	34,23	11,6				
	CI ≥ 1,1	17	36,35	7,82	2,15 (1,73 - 2,67)	47,7	1	< ,001
	Total	40	35,13	10,1				
Penje se tri stepenice dječjim iskorakom, pridržava se	CI < 1,1	20	39,84	11,98				
	CI ≥ 1,1	14	41,06	7,87	2,02 (1,63 - 2,52)	40,7	1	< ,001
	Total	34	40,34	10,36				
Udara loptu nogom	CI < 1,1	18	38,41	8,65				
	CI ≥ 1,1	12	51,42	16,14	7,41 (5,50 - 9,98)	203	1	< ,001
	Total	30	43,61	13,59				
Silazi tri stepenice dječjim iskorakom, pridržava se	CI < 1,1	17	51,93	14,79				
	CI ≥ 1,1	14	52,28	12,7	1,27 (1,04 - 1,55)	5,73	1	0,017
	Total	31	52,09	13,66				
Stoji 2 sek. na jednoj nozi bez pridržavanja	CI < 1,1	10	55,81	9,55				
	CI ≥ 1,1	6	63,74	17,21	6,63 (4,58 - 9,61)	117	1	< ,001
	Total	16	58,79	13,01				
Stoji na mjestu bez padanja	CI < 1,1	11	56	10,87				
	CI ≥ 1,1	6	57,74	11,57	0,834 (0,638 - 1,09)	1,76	1	0,184
	Total	17	56,61	10,79				

*CI – cefalizacijski indeks, vrijednost manja od 1.1 ukazuje na proporcionalnost tjelesnih mjera, a vrijednost veća ili jednaka 1.1 na tjelesnu neproporcionalnost

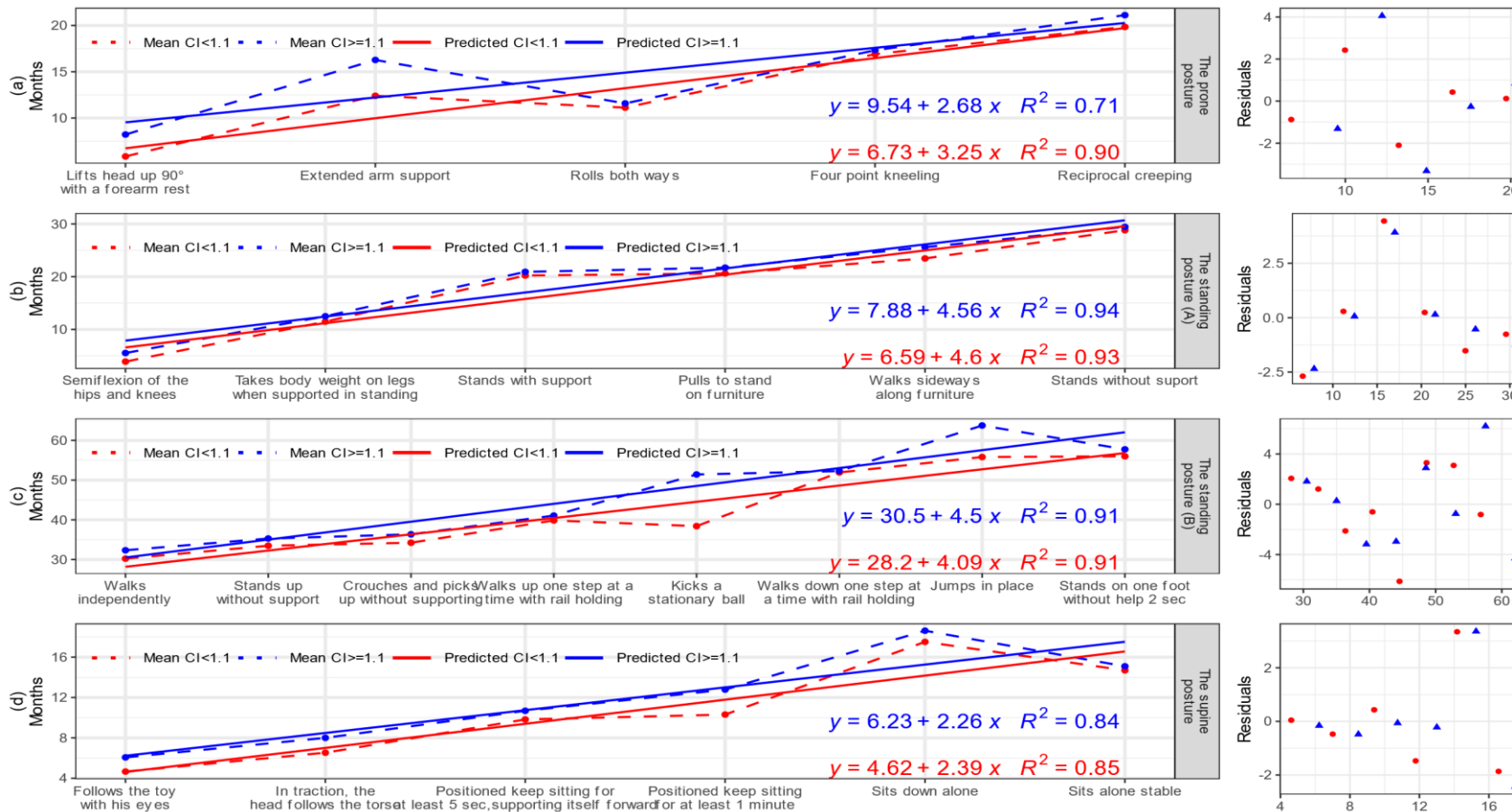
†SD – standardna devijacija

Tablica 15. Vrijeme i vjerojatnost (OR) usvajanja motoričkih prekretnica u leđnom i sjedećem položaju “dob sjedenja“ uz prisutne obrane proporcionalne i neproporcionalne djece s DS

Motoričke prekretnice u leđnom i sjedećem položaju “dob sjedenja”								
Miljokazi	(Ne)proporcionalnost	N	Mjeseci	SD	OR (CI 95%)	χ^2 tests	df	p-value
Očima prati igračku od jednog do drugog oćnog kuta	CI* < 1,1	26	4,66	2,65				
	CI \geq 1,1	21	6,07	3,17	1,96 (1,14 - 3,35)	6,01	1	0,014
	Total	47	5,29	2,95				
Pri trakciji glava slijedi trup	CI < 1,1	26	6,53	2,46				
	CI \geq 1,1	21	8	2,52	2,26 (1,37 - 3,74)	10,4	1	0,001
	Total	47	7,19	2,57				
Postavljen, samostalno sjedi najmanje 5 sekundi podupirući se prema naprijed	CI < 1,1	26	9,82	9,19				
	CI \geq 1,1	21	10,68	3,81	4,68 (3,18 - 6,88)	64,6	1	< ,001
	Total	47	10,21	7,24				
Postavljen zadrži sjedeći položaj najmanje 1 min	CI < 1,1	26	10,31	2,1				
	CI \geq 1,1	21	12,78	3,91	2,51 (1,71 - 3,70)	22,4	1	< ,001
	Total	47	11,41	3,25				
Posjeda se samostalno	CI < 1,1	25	17,51	3,41				
	CI \geq 1,1	21	18,62	4,1	1,80 (1,36 - 2,39)	17,1	1	< ,001
	Total	46	18,02	3,74				
Sjedi samostalno, sigurno	CI < 1,1	26	14,69	3,11				
	CI \geq 1,1	21	15,09	3,91	1,20 (0,885 - 1,61)	1,35	1	0,245
	Total	47	14,87	3,46				
Obrane								
Prednje	CI < 1,1	26	10,77	2,46				
	CI \geq 1,1	21	13,6	5,23	5,99 (3,99 - 8,99)	82,3	1	< ,001
	Total	47	12,03	4,15				
Boćne	CI < 1,1	26	15,5	3,18				
	CI \geq 1,1	21	18,03	6,27	2,86 (2,10 - 3,90)	45,8	1	< ,001
	Total	47	16,63	4,92				
Stražnje	CI < 1,1	20	27,54	6,2				
	CI \geq 1,1	16	24,94	6,48	0,810 (0,618 - 1,06)	2,36	1	0,124
	Total	36	26,38	6,37				

*CI – cefalizacijski indeks, vrijednost manja od 1.1 ukazuje na proporcionalnost tjelesnih mjera, a vrijednost veća ili jednaka 1.1 na tjelesnu neproporcionalnost

†SD – standardna devijacija



Slika 4. Linearni regresijski model predikcije prosječnog vremena usvajanja motoričkih prekretnica u (ne)proporcionalne novorođenčadi (CI < 1.1, CI ≥ 1.1)

Prosječno vrijeme usvajanja temeljnih motoričkih prekretnica u 47 djece klasificirane kao neproporcionalna (n=21) ili proporcionalna (n=26) za gotovo sve prekretnice procijenjene na temelju modificirane skale MFDD bilo je veće za neproporcionalnu nego za proporcionalnu djecu s DS ($p < 0.05$), kao što je prikazano u tablicama 13.-15. Značajno je da su neproporcionalna djeca kasnila u "dobi puzanja", "dobi hodanja" A i B i "dobi sjedenja" (Tablice 13.-15.). Neproporcionalna djeca usvojila su prekretnice potrbušnog (*prone*) položaja s razmacima od 2.68 mjeseci ($p = 0.075$), što čini 71% varijance prosječnog vremena usvajanja prekretnica unutar tog položaja (Tablica 13.-15.). Proporcionalna djeca usvojila su prekretnice potrbušnog položaja u razmacima od 3.25 mjeseci ($p = 0.013$), što čini 90% varijance vremena usvajanja prekretnice tog položaja (Slika 4). Prekretnice leđnog (*supine*) položaja, neproporcionalna djeca usvojila su u razmacima 2.26 mjeseci ($p = 0.011$), dok su proporcionalna djeca to usvojila u razmacima među prekretnicama za 2.39 mjeseci ($p = 0.009$). U svakom od tih modela vrijeme usvajanja prekretnica u *supine* položaju objašnjeno je 84, odnosno 85% varijance srednjeg vremena usvajanje prekretnica unutar tog položaja (Slika 4.). U uspravnom položaju do hoda (A), 4.56 mjeseci bilo je potrebno neproporcionalnoj djeci da prijeđu iz jednog prekretnice u drugu u ovom položaju ($p = 0.001$), a proporcionalnoj 4.60 mjeseci ($p = 0.002$). Ovim je objašnjeno 94 odnosno 93% varijance prosječnog vremena potrebnog za usvajanje prekretnica uspravnog položaja do hoda (A). Neproporcionalna djeca s DS-om usvojila su uspravan položaj nakon usvajanja hoda (B) kasnije od proporcionalne djece s DS-om (u razmacima među prekretnicama 4.50 odnosno 4.09 mjeseci, $P < 0,001$ za obje grupe), pri čemu je objašnjeno 91% varijance prosječnog vremena potrebnog neproporcionalnoj, a 91% varijance vremena potrebnog proporcionalnoj djeci za taj položaj (Slika 4).

5. RASPRAVA

Razvijeni linearno-prospektivni model motoričkog razvoja u djece s DS udovoljava kriterijima biomedicinskog modela (uzročno-posljedičnog) i pruža normativni okvir za predviđanje vremena usvajanja grubih motoričkih prekretnica u populaciji djece s DS s obzirom na tip njihove neonatalne tjelesne (ne)proporcionalnosti procijenjene na temelju CI.

Model motoričkog razvoja kojeg smo razvili omogućava kliničarima predviđanje vremena javljanja određene motoričke prekretnice u potbušnom, leđnom i uspravnom položaju, vremena kašnjenje u usvajanju prekretnica, usporedbu motoričkog razvoja proporcionalne i neproporcionalne djece i planiranje neurorazvojnih rehabilitacijskih postupaka (Tablica 13.-15., Slika 4.).

Rezultati ove longitudinalno prospektivno studije o redoslijedu usvajanja motoričkih prekretnica razlikuju se od svih dosadašnjih studija. U literaturi prevladava mišljenje da djeca s DS-om stječu temeljne motoričke prekretnice istim redoslijedom kao i tipična djeca [124, 135]. Djeca s DS uključena u naše istraživanje usvojila su rotacije prije nego što su se oslonila na ispružene ruke. Oslanjanje na ispružene ruke pokazalo se težim zadatkom jer je zahtijevalo snažniju antigravitacijsku aktivnost, koje nije bila dovoljno razvijena u ispitivane djece. Mogući razlog takvim rezultatima je vrsta provedene studije - način praćenja djeteta. Provedene studije bile su presječne, dok se ovom longitudinalno prospektivnom studijom pratilo isto dijete od 3 mjeseca do 5 godine života djeteta.

Unatoč potencijalnoj kliničkoj korisnosti CI, ne postoje studije koje bi utvrdile utječu li na intrapopulacijske razlike u skupini djece s DS u stjecanju grubih motoričkih prekretnica razlike u omjeru opsega glave i tjelesne težine ($CI < 1.1$ ili $CI \geq 1.1$). Ovo istraživanje pokazalo je da tjelesna neproporcionalnost procijenjena na temelju CI ($CI \geq 1.1$) ima pozitivnu prediktivnu vrijednost i visoku osjetljivost u prepoznavanju perinatalnih čimbenika rizika, Tablica 7. CI je osjetljiv i ima značajnu pozitivnu prediktivnu valjanost (ppv) za prematuritet, $PT < 10$ perc, $PD < 10$ perc, $OG < 10$ perc, $PT/PD < 10$ perc, $PI < 2.32$, porod carskim rezom i Apgar score 1' i 5' < 8 ($P < 0.05$), Tablica 8.

Uočeno je da su, u usporedbi s proporcionalnom djecom ($CI < 1.1$), neproporcionalna djeca ($CI \geq 1.1$) imala su 2.8 mjeseci kašnjenja u usvajanju početnog potbušnog miljkaza (podizanje glave za 90° s osloncem na podlaktice), 1.6 mjeseci kašnjenja u početnom leđnom položaju (slijedi igračku očima), 1.3 mjeseca kašnjenja u početnom uspravnom položaju prije uspostave hoda (A) (semifleksija kukova i koljena) i 2.3 mjeseca kašnjenja u početnom

uspravnom položaju nakon uspostave hoda (samostalno hodanje), Tablica 13.-15. Djeca s DS s neproporcionalnim CI hodala su samostalno u isto vrijeme kada i proporcionalna djeca, ali su nakon toga doživjela kašnjenja u stjecanju zahtjevnijih motoričkih prekretnica u stajaćem položaju nakon uspostave hoda. Najsloženija i najteža procijenjena motorička funkcija bila je skakanje u mjestu, koje se razvija posljednja u djece s DS. Pri stjecanju iste djeca s neproporcionalnim CI imala su 6.63 veću vjerojatnost da neće usvojiti ovu prekretnicu u isto vrijeme kad i proporcionalna djeca s DS.

5.1. Antropometrijske mjere novorođenčadi s DS u usporedbi s normama za tipičnu djecu SZO i normama za novorođenčad s DS (NTO)

Našim istraživanjem obuhvaćeno je 92 novorođenče s dijagnozom sindroma Down, rođenih u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split u razdoblju 2000.-2015. Među ispitivanom novorođenčadi 51 (55,43%) su dječaka i 41 (44,57%) djevojčica. Sličan omjer muške i ženske novorođenčadi prijavljuju i drugi autori. Prema studiji Glivetic i sur. [14] u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2009. do 2012. godine rođeno je 120 djece sa sindromom Down, od čega su 53,3% činila muška, a 46,7% ženska novorođenčad. Hoffmann i sur. prijavljuju 54,7% muške i 45,3% ženske novorođenčadi sa sindromom Down [41].

Fetusi sa sindromom Down pokazuju odstupanja od tipične novorođenčadi već prenatalno, što je vidljivo u nalazima ultrazvučne biometrije. Njihove postnatalne mjere manje su od onih u zdrave novorođenčadi. Srednja vrijednost PT muške novorođenčadi s DS bila je $2872.6 \pm 569.35\text{g}$ (95%CI 2716.4-3028.9), a ženske $2863.9 \pm 520.95\text{g}$ (95%CI 2704.4-3023.4). Prema rezultatima za RH, muška novorođenčad teška je prosječno 2845 g i od zdrave je novorođenčadi lakša 622 g. Ženska novorođenčad rađa se prosječno s 2834 g, što je 495 g manje od tipične ženske novorođenčadi [10]. Srednja vrijednost PD muške novorođenčadi s DS bila je $47.7 \pm 2.88\text{cm}$ (95%CI 47.0-48.5), a ženske $47.2 \pm 2.73\text{cm}$ (95%CI 46.3-48.0). Porođajna duljina muške novorođenčadi sa sindromom Down prosječno je 49,8 cm, a ženske 48,9 cm [10]. Prema Hoffmann i sur. muška novorođenčad su 1,5 cm, a ženska 1,4 cm kraća od tipične novorođenčadi [41]. Srednja vrijednost OG muške novorođenčadi s DS bila je $32.5 \pm 1.78\text{cm}$ (95%CI 32.0-33.0), a ženske $32.1 \pm 1.60\text{cm}$ (95%CI 31.6-32.6), Tablica 3.

Poznato je da novorođenčad sa sindromom Down ima specifičan obrazac rasta i stoga je vrijednosti njihove porođajne mase i duljine potrebno interpretirati u skladu s odgovarajućim normama. U svakodnevnom kliničkom radu korisna je uporaba centilnih krivulja rasta, koje

ilustriraju distribuciju vrijednosti antropometrijskih parametara u dječjoj populaciji, pri čemu su granične vrijednosti definirane kao 3. i 97., odnosno 5. i 95. centila. Usporedbom vrijednosti izmjerene u novorođenčeta s očekivanim vrijednostima omogućuje se učinkovito praćenje rasta [42] i ispravna klasifikacija u skupinu malenih, primjerenih ili velikih za gestacijsku dob i spol [41]. Budući da je sindrom Down udružen s nizom komorbiditeta koji nerijetko interferiraju s rastom, centilne krivulje omogućuju i praćenje odstupanja i procjenu učinaka primijenjene terapije [41, 42].

U našem istraživanju uspoređene su vrijednosti porođajne težine, duljine i opsega glave novorođenčadi s normama za tipičnu djecu SZO i djecu sa sindromom Down prema nizozemskim krivuljama (studija TNO) [84]. Grgić [136] je usporedila percentile krivulje 6 zemalja koje imaju razvijene percentilne krivulje za djecu s DS i njihovu primjenjivost za procjenu ugroženosti splitske novorođenčadi s DS (PT, PD i OG <10 perc.). Hrvatska nema razvijene percentilne krivulje za djecu s DS. Koristila je dostupne podatke iz rađaonskog protokola za novorođenčad s DS Klinike za ginekologiju i porode KBC Split rođenih od 1990. do 2015. uključivši i dio podataka iz ove disertacije. Podaci su uključivali 162 novorođene djece od čega je svega 108 novorođenčadi imalo potpune antropometrijske mjere. Primjenjene krivulje rasta bile su prikladnije za terminski rođenu djecu. 88.8% njih svrstano je pravilno za porođajnu masu i dužinu, a 77.5% za opseg glave. Za prematuruse njih samo 50% svrstano pravilno za porođajnu duljinu, 75% za porođajnu težinu i 67.9% za opseg glave. Uzrok tome može biti i u isključivanju prematurusa prilikom konstrukcije samih krivulja. To Styles i sur. iz 2002.[137] i naglasili, a za ostale autore krivulja nije poznato. To istraživanje je pokazalo da je novorođenčad s DS rođena u KBC-a Split porođajnom težinom ($r=0.658$) i duljinom ($r=0.751$) najviše nalikuje populaciji Nizozemske, a opsegom glave turskoj populaciji ($r=0.789$), a nizozemskoj ($r=0.581$). Zbog kompatibilnosti rezultata i izvođenja ostalih indeksa proporcionalnosti i rasta, koristili smo nizozemske percentilne krivulje [136].

U korištenju percentilnih krivulja koje nisu prikladne za određenu populaciju i gestacijsku dob pri rođenju potrebno je biti oprezan zbog specifičnih obilježja svake populacije. Naglašava se potreba razvijanja vlastitih krivulja kako ne bi došlo do pogrešne kategorizacije djece sa sindromom Down i neprikladnog kliničkog liječenja.

Kategorizacijom vrijednosti porođajne mase prema normama za tipičnu djecu SZO 30 (27,60%) novorođenčadi bilo je maleno za gestacijsku dob (SGA), srednja vrijednost PT ispod 10 perc. bila je $2248 \text{ g} \pm 359 \text{ g}$. Kategorizacijom vrijednosti PT prema krivuljama za DS NTO bilo ih je 5 (5,43%) novorođenčdi bilo je maleno za gestacijsku dob (SGA), srednja vrijednost

PT ispod 10 perc. bila je $1587 \text{ g} \pm 321 \text{ g}$. Porođajnu dužinu ispod 10 percentile prema SZO krivuljama za tipičnu djecu imalo je 35 (38.04%) djece, srednja vrijednost PD ispod 10 perc. bila je $44.7 \pm 2.22 \text{ cm}$. Porođajnu dužinu ispod 10 percentile prema krivuljama za djecu s DS NTO imalo je 13 (14.13%) djece, srednja vrijednost PD ispod 10 perc. bila je $42.6 \text{ cm} \pm 2.26 \text{ cm}$. Opseg glave ispod 10 percentile prema SZO krivuljama za tipičnu djecu imalo je 44 (47.83%) djece, srednja vrijednost OG ispod 10 perc. bila je $31.0 \pm 1.41 \text{ cm}$. Opseg glave ispod 10 percentile prema krivuljama za djecu s DS NTO imalo je 14 (15.22%) djece, srednja vrijednost OG ispod 10 perc. bila je $29.4 \pm 1.35 \text{ cm}$ (Tablica 6.).

Malena porođajna težina za dob (*SGA*) može biti normalna varijanta ukoliko je primjerena duljini novorođenčeta ali i znak simetričnog intrauterinog zastoja u rastu, uz druge patološke nalaze fetusa i placente. Ispravna kategorizacija novorođenčadi prema porođajnoj težini važna je zbog signifikantno većeg mortaliteta i morbiditeta novorođenčadi malene porođajne mase. Hoffmann i sur. pokazali su da je rizik od smrtnog ishoda novorođenčeta sa sindromom Down čak 2.47 puta veći ukoliko je njegova porođajna masa manja od 1500 g, te 2,5 puta veći od rizika zdrave novorođenčadi jednake porođajne mase [41, 60].

U našem istraživanju promatrana vrijednost porođajne težine novorođenčadi s DS razlikovala se s obzirom na primijenjenu krivulju. Kada su korištene norme SZO za tipičnu djecu, 30 (27.60%) novorođenčadi bilo je manje, a 62 (67.395) primjerene težine za gestacijsku dob. Usporedbom vrijednosti s normama za sindrom Down, većina je novorođenčadi ukupno 87 (94.57%), bila primjerene težine za GD. Jednako tako, izolirani nalaz velike težine za dob (*LGA*) ne znači nužno da je novorođenče asimetrično. Velika porođajna masa primjerena porođajnoj duljini karakteristika je konstitucijski velike novorođenčadi. Njihov je ponderalni indeks unutar normalnog raspona vrijednosti. Asimetrično velika novorođenčad, s druge strane, ima porođajnu masu veliku za svoju dob, ali i duljinu. Vrijednost ponderalnog indeksa tada je iznad 90. centile [59].

Uz porođajnu težinu, u našem istraživanju promatrana je i vrijednost porođajne duljine. Kada su norme za tipičnu djecu korištene kao standard, 35 (38.04%) djece bilo je manja, a 57 (61.96%) primjerene duljine za dob. Usporedbom vrijednosti s normama za sindrom Down, većina je ispitanika, ukupno 79 (85.87%), bila je primjerene duljine za dob. 13 (18,06%) novorođenčeta bila su manje. Kao i u primjeru porođajne težine, kategorizacija novorođenčadi prema PD znatno se razlikuje ovisno o primijenjenoj normi. Korištenjem normi za zdravu djecu 22 novorođenčeta pogrešno su klasificirana u skupinu malenih za dob. Kategorizacijom porođajne duljine prema normama za sindrom Down smanjio se broj malene, a povećao broj

novorođenčadi primjerene dužine za GD. Procjenom OG prema normama za tipičnu djecu 44 (47.83%) djece imalo je OG ispod 10 perc., a 48 (52.17%) djece imalo je OG prikladan za GD. Prema normama za DS, 78 (84.78%) djece imalo je OG primjeren gestacijskoj dobi dok njih 14 (15.22%) je bilo malog opsega glave, Tablica 3.

5.2. Pokazatelji malnutricije ($PT/PD < 10$ perc, $PI < 2.32$), neproporcionalnosti ($CI \geq 1.1$) i vitalnosti novorođenčadi s DS

Budući da normalan fetalni rast ovisi, između ostaloga, i o genetskom potencijalu, jasan je značajan utjecaj kromosomskih abnormalnosti [74]. Prema podacima u literaturi najmanje 50% novorođenčadi s trisomijom 18 (sindrom Edwards) i 13 (sindrom Patau), najčešćim kromosomopatijama autosoma uz sindrom Down, intrauterino zaostaje u rastu [37, 138]. Boghossian i sur. usporedili su rast novorođenčadi s autosomnim kromosomopatijama i ustanovili da novorođenčad sa sindromom Edwards najčešće zaostaje u rastu. Ta je pojava najmanje zastupljena u novorođenčadi sa sindromom Down [83]. Kromosomske abnormalnosti utječu na rast u svim fazama trudnoće i smatra se da takvi procesi u većini slučajeva rezultiraju simetričnim obrascem intrauterinog zastoja u rastu [74]. U fetusa bez kromosomopatija asimetrični se zastoj u rastu povezuje s poremećajima u kasnoj trudnoći, koji prvenstveno reduciraju fetalnu masu i praćeni su niskim vrijednostima ponderalnog indeksa. Poremećaji duljeg trajanja, koji na jednak način smanjuju i fetalnu duljinu, uzrokuju simetričan zastoj u rastu uz normalne vrijednosti ponderalnog indeksa [54].

U našem istraživanju u 7 (7.61%) imalo je vrijednost PI manju od 2.32 i bili su mršavi za GD, 64 (69.57%) novorođenčadi bilo je normalno uhranjeno, dok ih je 21 (22.83) bilo pretilo ($PI > 2.85$). S obzirom na omjer PT i PD većina novorođenčadi bila je dobrog nutritivnog statusa (69.57%), čak ih je 21 (22.83%) bilo pretilo. To upućuje na potrebu da se i granične vrijednosti PI trebaju definirati specifično za djecu s DS, Tablica 5. Ponderalnim indeksom može se razlikovati asimetrični zastoj u rastu od simetrično zaostale i konstitucijski malene novorođenčadi, koju je detaljnom dijagnostičkom obradom potrebno diferencirati.

U studiji Oluwafemi i sur. 61% ispitanika s asimetričnim zastojem u rastu imalo je normalne, a 39% niske vrijednosti ponderalnog indeksa. Autori to objašnjavaju kao posljedicu različitog trajanja patoloških procesa koji uzrokuju intrauterini zastoj u rastu. Između kratkotrajnih poremećaja povezanih s asimetričnim, te dugotrajnih koji uzrokuju simetrični zastoj, čitav je

spektar poremećaja koji na različit način mijenjaju vrijednosti porođajne težine i duljine, a time i ponderalnog indeksa [54].

Prema istraživanju Puccio i sur., fetusi s abdominalnim malformacijama i sindromom Down mnogo češće imaju niske vrijednosti ponderalnog indeksa nego nisku porođajnu masu. Autori koriste vrijednost ponderalnog indeksa manju od $2,4 \text{ g/cm}^3$ kao kriterij za dijagnozu asimetričnog rasta [53]. Kada je vrijednost manja od $2,49 \text{ g/cm}^3$ korištena za definiciju asimetričnosti zdrave novorođenčadi [139]. U odsutnosti takvih podataka jasno je da vrijednost porođajne mase ispod 10. centile i vrijednost ponderalnog indeksa manja ili veća od $2,4 \text{ g/cm}^3$ nisu dostatni kriteriji za dijagnozu intrauterinog zastoja u rastu. Takvi nalazi u kliničara trebaju pobuditi sumnju i usmjeriti ga na daljnju obradu, koja uključuje detaljan pregled fetalne i placentalne morfologije te Doppler uterinih i umbilikalnih arterija [140]. Pravovremeno postavljanje dijagnoze izuzetno je važno jer je neonatalni mortalitet značajno veći u novorođenčadi kojoj je prenatalno dijagnosticiran zastoj u rastu, bez obzira na to je li riječ o terminskoj ili prijevremeno rođenoj djeci [141].

Zakašnjeli motorički razvoj u tipične djece povezan je u manjoj mjeri s niskim ponderalnim indeksom (PI) [142]. PI se prvenstveno koristi prilikom razvrstavanja IUGR. Istraživanja su pokazala da žene fakultetske dobi koje su rođene s PI niže od 10. percentila za gestacijsku dob pokazuju nižu mišićnu snagu i brže zamaranje. Slab rast fetusa dovodi do smanjenja reakcija mišića na tjelovježbu. Loš fetalni rast sam po sebi predstavlja značajan faktor rizika za nastanak kroničnih bolesti u odrasloj dobi [143]. Često se za utvrđivanje nutritivnog statusa uzima omjer vrijednosti porođajne težine i dužine (PT/PD). Vrijednost PT/PD ispod 10 perc. uzima kao pokazatelj malnutricije novorođenčeta. U našem istraživanju 13 (14.13%) djece bilo je slabo uhranjeno. PI i PT/PD su pokazatelji nutritivnog statusa novorođenčeta i ne daju identične rezultate. Primjenom PI prepoznato je 7, a PT/PD 13 novorođenčadi sa znacima malnutricije, Tablica 5.

U izračunavanju novorođenačke (ne)proporcionalnosti koristili smo cefalizacijski indeks (CI) koji predstavlja omjer OG i PT, 49 (53.26%) novorođenčadi imali su $C \geq 1.1$ (95%CI 1.25-1.38) što upućuje na neproporcionalnost njihovih tjelesnih dimenzija. Ova skupina novorođenčadi, s obzirom na prediktivnu valjanost CI ima vjerojatnost povećanog rizika za psihomotoričke smetnje [102, 103]. 43 (46.74%) novorođenčadi bilo je proporcionalne tjelesne građe, Tablica 5.

5.3. Usporedba osjetljivost CI u predikciji perinatalnih rizičnih čimbenika lošeg psihomotoričkog razvoja

Tjelesna neproporcionalnost ($CI \geq 1.1$) ima pozitivnu prediktivnu vrijednost i visoku osjetljivost u prepoznavanju perinatalnih čimbenika rizika, Tablica 7. CI je osjetljiv i ima značajnu pozitivnu prediktivnu valjanost (ppv) za prematuritet, $PT < 10$ perc, $PD < 10$ perc, $OG < 10$ perc, $PT/PD < 10$ perc, $PI < 2.32$, porod carskim rezom i Apgar score 1' i 5' < 8 ($P < 0.05$), Tablica 8. Zakašnjeli motorički razvoj povezan je s niskom GD novorođenčeta [144] i niskim vrijednostima Apgar scora u 1 i 5 min [55]. Vrijednost opsega glave dobro korelira s veličinom mozga. Opseg glave (OG) dugo se smatrao osjetljivim pokazateljem neurorazvoja [145]. Dokazan je utjecaj opsega glave i dinamike njegovog porasta na neurološki i kognitivni razvoj djece [146].

Neki istraživači vjeruju da je odgođeni motorički razvoj kod tipične djece uzrokovan malim opsegom glave (OG) [144] ili niskom porođajnom težinom (PT) [142] kao i nerazmjernim omjerom opsega glave i tjelesne težine novorođenčadi [145]. Novija istraživanja pokazala su da OG nije povezan s ukupnim motoričkim funkcijama [147]. Pokazalo je da je malen opseg glave na porodu nastao kao posljedica sporog prenatalnog rasta glave i prediktivan je čimbenik kasnijih motoričkih ishoda djeteta [65]. Djeca u kojih je usporeni rast glave počeo prije 26. tjedna gestacije, imala su lošiji razvojni kvocijent, smetnje ponašanja i slabiji školski uspjeh, češća odstupanja u motoričkom i kognitivnom razvoju u usporedbi s djecom u koje je zastoj u rastu glave započeo kasnije tijekom trudnoće [70].

Povezanost postnatalnog rasta glave i psihomotoričkog razvoja više je dokumentirana. Djeca s primjerenim rastom opsega glave u dojenačkoj dobi imaju značajno viši IQ u kasnijem djetinjstvu sve do odraslog doba od onih koji imaju manji rast opsega glave [148]. Postnatalni rast glave značajniji je od prenatalnog rasta za predviđanje IQ u kasnijoj dobi [149]. Opseg glave kod poroda ne korelira s neurorazvojnim ishodom u školskoj dobi dok je manji opseg glave u dobi od dvije i osam godina bio dobar prediktor nepovoljnog ishoda. Djeca s postnatalno usporenim rastom glave imala su više motoričkih odstupanja, niži IQ i slabiji školski uspjeh uz slabija postignuća u vještinama čitanja i pisanja [150].

Opseg glave tijekom razvoja u ranom djetinjstvu povezan je s mnogim čimbenicima prehrane, uključujući unos proteina, unos mikronutrijenata i dojenje [151-154].

Noviji rezultati istraživanja pokazuju da OG u tipične djece nije povezan s razvojem kognitivnih vještina, grubih motoričkih funkcija koje se javljaju u dobi od 6, 15 i 24 mjeseca

kao ni s razvojem govora nakon 15 i 24 mjeseca života djeteta [151]. OG nije osjetljiv ni specifičan u prepoznavanju neurokognitivnih poremećaja [151, 155] niti postoji povezanost između OG ili rasta OG i mentalnih ili psihomotornih postignuća u dobi od 14 mjeseci [151, 156].

Zakašnjeli motorički razvoj u tipične djece povezan je s porođajnom dužinom (PD) [142, 151], osobito nakon 12 mjeseci starosti. Kombinacija dviju mjera PT i PD daje korisnu klasifikaciju antropometrijskog statusa novorođenčeta [142].

Veća porođajna dužina, veća porođajna težina ili veći opseg glave unutar normalnog raspona povezani su s višim IQ rezultatima u azijske djece [157].

Novorođenčad lakša, niža i manjeg opsega glave pri rođenju značajno su lošija u testovima kognitivnih sposobnosti s 56 mjeseca starosti, uz nekoliko izuzetaka. Slični rezultati dobiveni su između mjera tjelesne veličine i testova u dobi 5, 20 i 56 mjeseci [158].

5.4. Procjene blizine ili udaljenost i pripadnost zajedničkom klasteru (dendrogram) perinatalnih rizičnih čimbenika u novorođenčadi s DS

Analizom dendrogramskog stabla možemo definirati parametre koji su bliži vs. udaljeniji ili koji čine isti klaster. Sa CI isti klaster čine GD, vrsta poroda, spol, razina TSH >6 i ventrikularno septalni defect (VSD). Mjera najbliža CI je GD, slijedeći po udaljenosti su vrsta poroda i CI, vrsta poroda i spol, zatim spol i razina TSH, te TSH i VSD (Slika 2). Isti klaster čine PT/PD i PI, koji su ujedno najbliže mjere, a tom se klasteru pridružuju kongenitalne smetnje oštećenje bijele tvari (WMI) i atrijski septalni defekt (ASDII). Poseban klaster čine kongenitalne anomalije defekt endokardijalnih jastučića (ECD), a njima se pridružuju niske vrijednosti Apgar skora u 1' i 5'. Zasebne klustere čine intraventrikularna hemoragija (IVH) i izolirani perzistentni duktus botali (PDA), Slika 2.

5.5. Vrijeme usvajanja razvojnih miljokaza u djece s DS s različitim perinatalnim čimbenicima rizika u odnosu na razvojne norme za tipičnu djecu

Slikovni prikaz (Slika 3.) omogućava nam usporedbu prosječnog vremena usvajanja motoričkih prekretnica (25 prekretnica) u 72 djece s DS uključene u neurorehabilitaciju s obzirom na čimbenike zdravstvenog rizika i u odnosu na norme motoričkog razvoja za tipičnu djecu. Promatrani perinatalni čimbenici rizika bili su: prematuritet, SGA prema percenitlama

za DS, $PT/PD \leq 10$ per, $CI \geq 1,1$, kongenitalne srčane anomalije i bolesti štitnjače. U djece s DS u usporedbi s normama za tipičnu djecu bez obzira na čimbenike zdravstvenog rizika uočava se kašnjenje u usvajanju svih motoričkih prekretnica. Sve prekretnice djeca s DS usvajaju istim redoslijedom osim rotacije. Rotacija se u sve djece s DS pojavljuje prije oslonca na ispružene ruke za razliku od tipične djece. Djeca s DS lakše ostvaruju disocijaciju zdjelice i lopatice i koriste cefalokaudalnu napredujuću ekstenziju za istežanje vrata, srednje linije trupa i donjih ekstremiteta. Djeca s DS, za razliku od tipične djece usvajaju te vještine prije nego steknu antigravitacijsku aktivnost potrebnu da bi zauzeli oslonac na ispružene ruke, Slika 3.

Najveće razlike među djecom s DS s različitim zdravstvenim rizicima bile su u usvajanju prekretnica F11 (udara loptu nogom) i F14 (skoči na mjestu bez padanja) što dovodi do disinkronizacije krivulja na prikazu. Usvajanje motoričkih prekretnica u djece s kongenitalnim srčanim anomalijama pokazuju najveće usporenje u početnim funkcijama da bi u stjecanju složenijih funkcija doživjeli zamah (Slika 3.). To je u skladu s interpopulacijskim stajalištima koje kašnjenje djece s DS u motoričkom razvoju pripisuju ozbiljnim zdravstvenim problemima i dugotrajnoj hospitalizaciji, Slika 3.

Navedeni čimbenici, navedeni su u kriterijima isključenja ispitanika u ovoj studiji.

U literaturi prevladava mišljenje da djeca s DS-om stječu temeljne motoričke prekretnice istim redoslijedom kao i tipična djeca [124, 135]. Motorički razvoj djeteta obično se procjenjuje na temelju vremena i dobi u kojoj se postižu razvojne prekretnice [78]. Djeca s DS postižu sve motoričke prekretnice, poput sjedenja, puzanja, stajanja i hodanja, istim redoslijedom kao i druga djeca, ali s određenim kašnjenjem i većom varijabilnošću u vremenskom rasponu motoričkog razvoja u usporedbi s tipičnom djecom [135]. Djeca s DS sjede samostalno u prosječnoj dobi od 9 mjeseci (raspon od 6 do 16 mjeseci), samostalno stoje 18 mjeseci (12-38 mjeseci) i samostalno hodaju u dobi od 24 mjeseca (16–42 mjeseca) [124]. U našoj studiji, djeca s DS usvojila su rotacije prije nego što su se oslonila na ispružene ruke. Oslanjanje na ispružene ruke pokazalo se težim zadatkom jer je zahtijevalo snažniju antigravitacijsku aktivnost, koje nije bila dovoljno razvijena u ispitivane djece. Naši rezultati razlikuju se od svih dosadašnjih studija za pretpostaviti je zbog vrste longitudinalno prospektivno praćenje istog djeteta od 3 mjeseca života do 5 godine, a dosad provedene studije bile su presječne. Dvije su teorije koje objašnjavaju kašnjenje u motoričkom razvoju djece s DS.

Prva je intrapopulacijska teorija prema kojoj uzroke razlikama u stjecanju motoričkih prekretnica u djece s DS-om nalaze u ranim zdravstvenim problemima, operativnim zahvatima i dužinom hospitalizacije. To može negativno utjecati na motorički razvoj [125]. Dugi boravak u bolnici može ograničiti izloženost djeteta vanjskim podražajima i spriječiti razvoj mozga [159].

Druga teorija objašnjava međupopulacijske razlike između tipične i djece s DS koje uzrokuju kašnjenja u stjecanju motoričkih prekretnica. Uzroke vide u niskom tonusu mišića i hipermobilnost zglobova djece s DS, strukturnim i funkcionalnim poremećajima središnjeg živčanog sustava [160, 161]. Ti poremećaji očituju se u promjeni oblika i broja neurona i promjene u veličini mozga, hipoplaziju i smanjenoj gustoći granulskih stanica malog mozga, odgođenoj mijelinizaciji i patofiziološkim procesima uzrokovanih prekomjernom ekspresijom gena na kromosomu 21 [160, 161].

5.6. Neonatnalna neproporcionalnost ($CI \geq 1.1$) novorođenčeta s DS i uspostava kontrole glave

Nishi i sur. [101] koristili su indeks proporcionalnosti na temelju omjera opsega glave i porođajne težine (OG^3 / PT) i utvrdili značajnost upotrebe ovog izračuna. Indeks se pokazao pouzdanim u procjeni prosječne proporcionalnosti djeteta od rođenja do 18 mjeseci starosti, bez obzira na spol i rasu. Nishizava i sur. [161] pretpostavili su da je motoričko kašnjenje uzrokovano sporim stjecanjem antigravitacijskih aktivnosti u djece i primijenili su fotoelastičnu metodu za kvantitativnu procjenu antigravitacijskih funkcija u tipične i djece s DS-om [161]. Na temelju kontaktnog pritiska glave, tijela, gornjih i donjih udova u leđnom i potrbuškom položaju, zaključili su da djeca s DS imaju drugačije antigravitacijske funkcije u usporedbi s tipičnom djecom. U potrbušnom položaju, opterećenje težinom glave opada s dobi u zdrave djece dok je u djece s DS to smanjenje značajno niže izraženo. Ta djeca imaju poteškoća u podizanju glave s podloge [161]. Kontrola glave temeljna je motorička vještina ranog razvoja [162]. Prethodno spomenuti antigravitacijski pokreti općenito se najprije razvijaju u glavi, zatim u trupu (cervikalno, torakalno, lumbosakralno) i na kraju u donjim ekstremitetima. Pokreti glave potiču antigravitacijsku aktivnost u leđnom i potrbušnom položaju [163]. Usvajanje ranih motoričkih prekretnica predstavlja temelj za usvajanje kasnijih složenijih motoričkih prekretnica. Brzina neuromotornog razvoja tijekom prve godine života temeljni je prediktor vremena usvajanja prekretnica u drugoj i trećoj godini. To govori u prilog kontinuitetu neuromotornog razvoja [164]. Zakašnjeli motorički razvoj u tipične djece povezan je s niskom gestacijskom dobi (GD) [144], porođajnom dužinom (PD) [142],

opsegom glave (OG) [145] niskom porođajnom težinom (TM) [147], a u manjoj mjeri i niskim pondelarnim indeksom (PI) [142]. Nedavno provedeno istraživanje dokazalo je da [142] sam OG u tipične djece nije povezan s razvojem kognitivnih vještina, grubih motoričkih funkcija koje se javljaju u dobi od 6, 15 i 24 mjeseca kao ni s razvojem govora nakon 15 i 24 mjeseca života djeteta [151]. Za razliku od indeksa proporcionalnosti koji se potvrdio kao pouzdan prediktor psihomotornog i jezičnog razvoja djeteta u periodu od rođenja do 18. mjeseca života, neovisno o spolu i rasi djeteta. Nishi i sur. [101] koristili su indeks proporcionalnosti temeljen na omjeru opsega glave i porođajne težine (OG3/TT). Osim navedenog indeksa u procjeni proporcionalnosti novorođenčeta koristi se cefalizacijski indeks (CI) koji predstavlja omjer OG i PT ($OG/PT \times 100$) [100, 102]. CI se potvrdio kao značajan prediktivni pokazatelj rizika ozbiljnih psihomotornih oštećenja u dobi djeteta od 3 godine i tijekom osnovne škole [72, 103].

U ovoj studiji uočeno je da su, u usporedbi s proporcionalnom djecom ($CI < 1.1$), neproporcionalna djeca ($CI \geq 1.1$) imala su 2.8 mjeseci kašnjenja u usvajanju početnog potrbušnog miljokaza (podizanje glave za 90° s osloncem na podlaktice), 1.6 mjeseci kašnjenja u početnom leđnom položaju (slijedi igračku očima), 1.3 mjeseca kašnjenja u početnom uspravnom položaju prije uspostave hoda (A) (semifleksija kukova i koljena) i 2.3 mjeseca kašnjenja u početnom uspravnom položaju nakon uspostave hoda (samostalno hodanje), Tablica 13.-15. Kontrola glave u pronaciji najranija je antigravitacijska kontrola koju su djeca s DS trebala razviti [162]. Dijete podiže glavu od podloge aktivacijom cervikalnih ekstenzora uz adekvatnu antagonističku aktivnost cervikalnih fleksora što zahtjeva dobru recipročnu inervaciju. U leđnom položaju cervikalni fleksori počinju raditi kao antigravitacijski mišić pomažući dovesti glavu do središnje linije. U leđnom položaju antigravitacijsku aktivnost provodi fleksorna muskulatura. Nakon što su cervikalni fleksori dovoljno jaki uspijevaju podići glavu djeteta s podloge i u leđnom položaju. Ovo postignuće odvija se gotovo u isto vrijeme kada su cervikalni ekstenzori aktiviraju kao antigravitacijski mišići u pronaciji. Samom aktivacijom vratne musculature dijete s ne može podići glavu bez stabilizacije drugih dijelova tijela. Djeca s DS kasne u ovim aktivnostima to objašnjava razloge kašnjenja u početna sva tri položaja. Taj mehanizam objašnjava kašnjenje u početnim prekretnicama u sva tri položaja [165].

5.7. Neurazvojni terapijski ciljevi u rehabilitaciji (ne)proporcionalne djece s DS

Prosječan broj pregleda po djetetu u našem istraživanju bio je $11.14 (624/56) \pm 3.98$, od čega je $8.02 (449/56) \pm 2.53$ obavljeno prije postizanja prekretnice hodanje, a $3.13 (175/56) \pm 2.86$ nakon toga. Prosječan broj postupaka fizikalne terapije po djetetu bio je $166.64 (9332/56) \pm 106.99$, od toga je $105.98 (5935/56) \pm 75.68$ provedeno prije hodanja, a $60.66 (3397/56) \pm 77.53$ nakon toga. U rehabilitaciji djeci s DS primijenjeni su postupci neurorazvojne terapije [163], koji počivaju na slijedećih razvojnim polazištima:

Donošena djeca rađaju se s fiziološkom fleksijom. To rezultira općom umjerenom fleksijom u svim položajima novorođenčeta, potrbušnog, ležećeg, držanog u sjedećem, okomitom ili vodoravnom položaju, i držanog u stojećem položaju. Tonus fleksora postupno se smanjuje tijekom prvog mjeseca života u donošene novorođenčadi. Novorođenčad koja su prijevremeno rođena pokazuju manju fiziološku fleksiju ili je fleksija odsutna, ovisno o djetetovoj gestacijskoj dobi. Jedan od ciljeva normalnog motoričkog razvoja je kontrola tijela protiv gravitacije. Ovi antigravitacijski pokreti općenito se prvo razvijaju u glavi, potom u trupu (cervikalni do prsni do lumbosakralni), a zatim u donjim ekstremitetima. Sveukupni razvoj antigravitacijske kontrole je cefalokaudalni, kao što je rečeno razvojem kontrole glave, zatim središnje kontrole trupa, a potom kontrole donjih ekstremiteta, kontrola na različitim zglobovima donjih ekstremiteta može se pojaviti istovremeno, vrlo blizu jedna drugoj u vremenu. Antigravitacijski pokreti zahtjevaju aktivnosti i fleksora i ekstenzora. U usvojenom uspravnom stajanju, glavni antigravitacijski mišići su ekstenzori trupa dok su fleksori njihovi antagonisti. Središnji ekstenzori vrata i trupa, ekstenzori kukova i ekstenzori koljena primarne su mišićne skupine koje sprječavaju ljude da se predaju sili gravitacije kada su uspravnom položaju.

Drugi cilj motoričkog razvoja je sposobnost održavanja središta mase tijela unutar baze oslonca [166]. Središte mase pri stajanju postupno i progresivno raste kako ljudi rastu u visinu. Učenje održavanja središta mase tijela unutar baze oslonca postiže se kako dojenče i malo dijete razvijaju reakcije uspravljanja, ravnoteže i naginjanja. Ove se reakcije spontano, automatski razvijaju i aktiviraju i dijete ih s vremenom nauči voljno kontrolirati sve dok ne postoje unutarnje ili vanjske prepreke takvoj kontroli kao u djece s DS koji imaju insuficijentnu početnu antigravitacijsku aktivnost.

Treći cilj motoričkog razvoja je izvođenje intrasegmentalnih i intersegmentalnih izoliranih pokreta [166]. Na primjer, iako se različiti zglobovi gornjih ekstremiteta pokreću na koordiniran način kako bi proizveli funkcionalnu vještinu gornjeg ekstremiteta, pojedinačni zglobovi, moraju se naučiti samostalno kretati dok se ostali zglobovi gornjih ekstremiteta ne

pokreću tzv. intrasegmentalna disocijacija. Intersegmentalna disocijacija, kao što je pomicanje glave bez pomicanja ekstremiteta ili pomicanje jednog donjeg ekstremiteta u fleksiju dok pomiče kontralateralni donji ekstremitet u ekstenziju, također se mora razviti [166].

5.8. Linearni model za procjenu vremena usvajanja pojedinih motoričkih prekretnica specifičnih za djecu s DS prema njihovoj neonatalnoj (ne) proporcionalnosti temeljen na CI

Prosječno vrijeme usvajanja temeljnih motoričkih prekretnica u 47 djece klasificirane kao neproporcionalna (n=21) ili proporcionalna (n=26) za gotovo sve prekretnice procijenjeno na temelju modificirane skale MFDD bilo je veće za neproporcionalnu od proporcionalne djece s DS ($p < 0.05$), kao što je prikazano u tablicama 13.-15. Značajno je da su neproporcionalna djeca kasnila u "dobi puzanja", "dobi hodanja" A i B i "dobi sjedenja" (Tablice 14.-16.). Neproporcionalna djeca usvojila su prekretnice potrbušnog (*prone*) položaja s razmacima od 2.68 mjeseci ($p = 0.075$), što čini 71% varijance prosječnog vremena usvajanja prekretnica unutar tog položaja (Slika 4). Proporcionalna djeca usvojila su prekretnice potrbušnog položaja u razmacima od 3.25 mjeseci ($p = 0.013$), što čini 90% varijance vremena usvajanja prekretnice tog položaja (Slika 4). Što se tiče leđnog (*supine*) položaja, neproporcionalna djeca usvojila su prekretnice ovog položaja u razmacima 2.26 mjeseci ($p = 0.011$), dok su proporcionalna djeca to usvojila u razmacima među prekretnicama za 2.39 mjeseci ($p = 0.009$). U svakom od tih modela vrijeme usvajanja prekretnica u supine položaju objašnjeno je 84%, odnosno 85% varijance srednjeg vremena usvajanje prekretnica unutar tog položaja (Slika 4.). U uspravnom položaju do hoda (A), 4.56 mjeseci bilo je potrebno neproporcionalnoj djeci da prijeđu iz jednog prekretnice u drugu u ovom položaju ($p = 0.001$), a proporcionalnoj 4.60 mjeseci ($p = 0.002$). Ovim je objašnjeno 94% odnosno 93% varijance prosječnog vremena potrebnog za usvajanje prekretnica uspravnog položaja do hoda (A). Neproporcionalna djeca s DS usvojila su uspravan položaj nakon usvajanja hoda (B) kasnije od proporcionalne djece s DS (u razmacima među prekretnicama 4.50 odnosno 4.09 mjeseci, $P < 0,001$ za obje grupe), pri čemu je objašnjeno 91% varijance prosječnog vremena potrebnog neproporcionalnoj, a 91% varijance vremena potrebnog proporcionalnoj djeci za taj položaj (Slika 4).

Malo je studija koje su razvile krivulju rasta na temelju kojih je moguće predvidjeti motorički razvoj djece s DS-om [165]. Većina njih bile su su presječne studije. Lauteslager i sur. [165] utvrdili su 50% vjerojatnosti da će djeca s DS-om postići sjedenje u dobi od 22 mjeseca i

puzanje u dobi od u dobi od 25 mjeseci. U istraživanju su koristili Test osnovnih motoričkih sposobnosti za djecu s DS (BMS). BMS je ljestvica kojom se procjenjuje 15 vještina motoričkog razvoja u djece s DS [165]. U našem istraživanju u procjeni 28 motoričkih razvojnih prekretnica u djece s DS koristili smo MFDD ljestvicu koja nije primjenjivana na djeci s DS stoga je trebalo utvrditi njezinu pouzdanost, sadržajnu valjanost i homogenost mjera (Levene test). MFDD ljestvica odabrana je radi sveobuhvatnije procjene grubih motoričkih prekretnica [167]. Osim toga, za razliku od studije Lauteslager [165], mi smo usporedili vrijeme potrebno za usvajanje motoričkih prekretnica između djece s DS-om s neproporcionalnim i proporcionalnim CI. Djeci s DS u našoj studiji bilo je teže postići motoričke prekretnice u potrbušnom položaju od leđnog položaja. Ti se rezultati mogu usporediti s prethodnim istraživanjima o kašnjenju u postizanju motoričkih ključnih prekretnica u djece s DS, iako su te studije koristile različite ljestvice i načine bodovanja uspostave temeljnih motoričkih prekretnica [165]. Potrbušni položaji zahtijevaju veću snagu mišićne antigravitacije [161]. Prethodna istraživanja pokazala su da se redoslijed stjecanja "potrbušnih" i "leđnih" položaja razlikuje u djece s DS u usporedbi s tipičnom djecom [168]. Na primjer, djeca s DS u našoj studiji stekla su "Rotaciju u oba smjera" prije nego što su stekla "Oslonac na ispružene" i "Sjedi samostalno" prije nego što se "Samostalno se posjeda". Dobiveni rezultati našeg istraživanja komplementarni su interpopulacijskim tumačenjima razlika između djece [135], u ovom slučaju u populaciji djece s DS, u stjecanju temeljnih motoričkih prekretnica. Neonatalna neproporcionalnost tijela prema CI i tjelesni status npr. tonus mišića, hipermobilnost zglobova objašnjava kašnjenje u usvajanju motoričkih prekretnica što znači vrijeme stjecanja ranije prekretnice objašnjava varijancu srednjeg vremena usvajanja slijedeće prekretnice.

U literaturi prevladava mišljenje da djeca s DS stječu temeljne motoričke prekretnice istim redoslijedom kao i tipična djeca [167, 169]. U našoj studiji, djeca s DS usvojila su rotacije prije nego što su usvojila oslonac na ispružene ruke. Oslonac na ispružene ruke pokazao se zahtjevnijim zadatkom jer je zahtijevao veću antigravitacijsku aktivnost, koja nije bila dovoljna kod ispitivane djece s DS.

Od uočenih poteškoća u stjecanju motoričkih prekretnica, djeca s DS imaju poteškoća pri kontrakciji fleksora vrata, trupa te gornjih i donjih udova, osobito u dobi od jedne godine. Ona ostaju na podlozi dulje vrijeme i ne uspijevaju u dovoljnoj mjeri aktivirati antigravitacijske mišiće u potrbušnom i leđnom položaju [161, 165, 170].

Unatoč tim poteškoćama, djeca s Downovim sindromom stječu sposobnost rotacije s disocijacijom trupa u prosječnoj dobi od 8 mjeseci, kao i tipična novorođenčad. Antigravitacijski mišići (m. erectors spinae, m. gluteus maximus i m. quadriceps femoris) drže osobu uspravnom protiv gravitacije, bilo da sjedi, kleči, zauzima četveronožni položaj ili stoji uspravno. U ležećem položaju fleksori djeluju kao antigravitacijski mišići (cervikalni fleksori, trbušni mišići i fleksori kuka) [166].

Djeca koja su imala neproporcionalni CI hodala su samostalno u isto vrijeme kada i proporcionalna djeca, ali su nakon toga doživjela kašnjenja u stjecanju zahtjevnijih motoričkih prekretnica u stajaćem položaju nakon uspostave hoda. Najsloženija i najteža procijenjena motorička funkcija bila je skakanje u mjestu, koje se razvija posljednja u djece s DS. Pri stjecanju iste djeca s neproporcionalnim CI imala su 6.63 veću vjerojatnost da neće usvojiti ovu prekretnicu u isto vrijeme kad i proporcionalna djeca s DS.

Slično djeci s DS, djeca s ukupnim kašnjenjem u razvoju, cerebralnom paralizom ili prerano rođena također imaju kašnjenja u motoričkom razvoju. Zbog nepostojanja standardizirane metode za određivanje vremena motoričkog kašnjenja u razvoju djece s DS do sada, kliničari ne mogu planirati terapiju već mogu samo intervenirati u skladu sa subjektivnom prosudbom *ad hoc*. Linearno-prospektivni model kojeg smo razvili omogućava liječnicima uvid u longitudinalne podatke o usvajanju temeljnih motoričkih prekretnica u djece s DS i omogućava im prospektivno planiranje i provođenje rane intervencije u skladu s individualnim razvojnim mogućnostima djeteta s DS i njegovoj (ne) proporcionalnosti neontalnog CI.

5.9. Ograničenja istraživanja

Unatoč potencijalnoj dobrobiti provedeno istraživanje ima određena ograničenja. Nismo utvrdili koeficijent slaganja među kliničarima liječnicima-fizijatrima koji su vršili procjene motoričkog razvoja djece kao ni među educiranim osobljem koje je vršilo procjene antropometrijskih mjera na porodu (PT, PD i OG). Tako da je u oba slučaja bilo potrebno isključiti osobnu pogrešku procijenjivača.

Iako su kliničari uključeni u prikupljanje podataka slijedili su standardne protokole za postupke. U procjeni stupnja kašnjenja nismo koristili izraze kao što su kratkoročni ili dugoročni ili trajni kao kvalitativne deskriptore, već smo kvantitativno opisali kašnjenja jer

nismo imali referentni okvir za stjecanje bruto motoričkih ključnih etapa posebno za druge oblike nesrazmjernosti (npr. mali za gestacijsku dob ili veliki za gestacijsku dob).

Širok raspon vremena kašnjenja stjecanja motoričke prekretnice nije pokazatelj stupnja ozbiljnosti kašnjenja (kliničke značajnosti). Iako smo iz trenutne studije isključili djecu s velikom kongenitalnim anomalijama prema EUROCAT-u mogli su postojati i drugi zbunjujući čimbenici koji bi mogli utjecati na odnos između (ne)proporcionalnosti tijela i usvajanja razvojnih prekretnica. Mogu biti prisutni i dodatni pokazatelji kašnjenja u razvoju koje MFDD ne prepoznaje, a iskusni kliničari su ih uočili tijekom pregleda.

Koristili smo CI (OG/PTx100) kao mjeru (ne)proporcionalnosti. Devetero djece u trenutnoj studiji pogrešno je klasificirano (Tablica 11.,12.). Ova pogrešno klasificirana skupina heterogena je svojim antropometrijskim mjerama i sadrži druge (ne)proporcionalnosti (omjer PT /PD i PI), uključujući one od strane CI.

U budućim istraživanja trebalo bi provjeriti; (a) utječu li ostali oblici tjelesne neproporcionalnosti na stjecanje motoričkih prekretnica; (b) postoje li takve posebnosti razvoja motoričkih prekretnica i u tipične djece s obzirom na vrstu neproporcionalnosti.

Ostaje longitudinalno prospektivnim praćenjem utvrditi hoće li se razlike između djece s DS s proporcionalnim CI i neproporcionalnim CI odraziti na razvoj govora, inteligencije, socijalnih vještina ili adaptivnih ponašanja.

6. ZAKLJUČAK

U skladu s postavljenim ciljevima i hipotezama provedenog istraživanja možemo izvesti slijedeće zaključke:

1. Modificirana elektronička verzija Münchenske funkcionalne razvojne dijagnostike (MFDD, 28 motoričkih prekretnica u potrbušnom, leđnom i uspravnom položaju) ima zadovoljavajuća psihometrijska svojstva (pouzdanost tipa Cronbach alpha, sadržajnu valjanost i homogenost varijance) u procjeni motoričkog razvoja proporcionalne ($CI < 1,1$) i neproporcionalne ($CI \geq 1,1$) djece sa DS.
2. Cefalizacijski indeks (CI) odnosno indeks tjelesne (ne)proporcionalnosti novorođenčeta prvi put je korišten kao kriterij u procjeni vremena usvajanja motoričkih prekretnica u skupini djece s DS.
3. Na kašnjenje u usvajanju grubih motoričkih prekretnica u djece s DS utječe i neonatalna neproporcionalnost novorođenčeta s DS temeljena CI. Neproporcionalnoj djeci s DS potrebno je više vremena za postizanje početnih motoričkih prekretnica u potrbušnom, leđnom i uspravnom položaju. Odstupanje u usvajanju prekretnica je veće što je motorička vještina složenija. Utvrđivanje CI neposredno po rođenju djeteta i identificiranje stupnja (ne)proporcionalnosti može omogućiti kliničarima rano razvrstavanje rizične djece s DS koja imaju tendenciju sporijeg usvajanja motoričkih prekretnica.
4. Izrađeni linearno-prospektivni model motoričkog razvoja u djece s DS udovoljava kriterijima biomedicinskog modela (uzročno-posljedičnog) i pruža normativni okvir za predviđanje usvajanja grubih motoričkih prekretnica u populaciji djece s DS s obzirom na tip njihove neonatalne tjelesne (ne)proporcionalnosti procijenjene na temelju CI.

Ovaj linearni prospektivni model vremena usvajanja motoričkih prekretnica u (ne)proporcionalne djece s DS omogućava liječnicima uvid u longitudinalne podatke, prospektivno planiranje i provođenje ranih intervencija u skladu s individualnim razvojnim mogućnostima djeteta i omogućava jednostavno iščitavanje očekivanog vremena usvajanja.

SAŽETAK

Naslov: Usvajanje temeljnih motoričkih miljokaza u (ne)proporcionalne novorođenčadi s Down sidromom

Pozadina istraživanja: Djeca s Down sindromom (DS) zaostaju za tipičnom djecom u stjecanju razvojnih motoričkih prekretnica. **Ciljevi** ovog istraživanja bili su: 1) utvrditi vrijeme i vjerojatnosti rizika (OD ratio) usvajanja temeljnih motoričkih prekretnica s obzirom na tip tjelesne (ne)proporcionalnosti utvrđene na temelju CI i izraditi model za predviđanje razvoja grubih motoričkih prekretnica specifičnih za djecu s DS s obzirom na tip tjelesne (ne)proporcionalnosti novorođenčeta s DS utvrđene na temelju CI.

Metode: U ovoj 20-godišnjoj prospektivnoj longitudinalnoj kohortnoj studiji pratili smo 47 djece s DS-om u dobi od 3 mjeseca do 5 godina od 2000 do 2020. god. Novorođenčad smo grupirali s obzirom na omjer opsega glave i porođajne težine težine (OG/PTx100) ili cefalizacijski indeks (CI) u skupinu proporcionalne ($CI < 1.1$) i neproporcionalne ($CI \geq 1.1$) novorođenčadi. U procjeni vremena usvajanja temeljnih motoričkih miljokaza u te djece koristili smo modificiranu Minhensku skalu funkcionalne razvojne dijagnostike (MFDD). Leveneovim test homogenosti procijenili smo diskriminativnu valjanost MFDD u procjeni vremena stjecanja 28 motoričkih prekretnica u djece s proporcionalnim i neproporcionalnim CI. Diskriminantna analiza korištena je u procjeni točnosti razvrstavanja novorođenčad s DS-om u dvije iskupine novorođenčadi s DS koji su imali $CI < 1.1$ ili $CI \geq 1.1$. Linearna regresija korištena je za izradu linearnog modela predviđanje vremena potrebnog za stjecanje motoričkih prekretnica za obje skupine djece s DS.

Rezultati: Usporedom djece s proporcionalnim CI, djeca s neproporcionalnim CI kasnila su s stjecanju temeljnih miljokaza u ležećem položaju za 2,81 mjeseci, stojećem položaju prije hodanja za 1,29 mjeseci, i ležem položaju za 1,61 mjeseci. Objema skupinama bilo je potrebno više vremena za usvajanje prekretnica u stajaćem položaju nakon stjecanja samostalnog hoda, ali djeca s neproporcionalnim CI kasnije su usvojila te prekretnice (4,50 naspram 4,09 mjeseci, $p < 0,001$).

Zaključak: Djeca s neproporcionalnim CI usvojila su motoričke prekretnice prema predvidljivom redoslijedu, ali sporije od onih s proporcionalnim CI. Naši rezultati podupiru potrebu za klasificiranjem vremena kašnjenja motoričkog razvoja u djece s DS-om s obzirom na jedinstvenu funkcionalnu skupinu (proporcionalna vs. neproporcionalna djeca s DS), da bi se izbjegla subjektivna procjena kliničara “malo će kasniti”.

Ključne riječi: Down sindrom, motoričke prekretnice, cefalizacijski indeks, tjelesna proporcionalnost

SUMMARY

Title: Acquisition of gross motor milestones in (dis)proportional children with Down Syndrome

Background: Children with Down syndrome (DS) lag behind typical children in acquisition of developmental milestones, which could differ depending on body proportionality.

We **aimed** to determine the difference in acquisition of developmental milestones in children with DS with disproportionate CI compared to proportionate CI. We created a motor development model that predicted milestone acquisition time.

Methods: In this 20-year prospective cohort study, 47 children with DS aged 3 months to 5 years followed up to 2020 were grouped according to the ratio of head circumference and birth weight (HC/BW) or Cephalization Index (CI) into proportionate ($CI < 1.1$) and disproportionate ($CI \geq 1.1$). We used Levene's test of homogeneity to determine the discrimination of MFDD motor scales in determining motor milestone acquisition time (28 milestones) in children with proportionate and disproportionate CI. Discriminant analysis was used in assessing the accuracy of classification of newborns with DS in two groups of newborns with DS who had $CI < 1.1$ or $CI \geq 1.1$. Linear regression was used to predict time to milestone acquisition for both group newborns with DS.

Results: Compared to proportionate CI, children with disproportionate CI were delayed in milestone acquisition in prone position by 2.81 months, standing before walking by 1.29 months, and supine position by 1.61 months. Both groups required more time to reach standing after acquisition of independent walk, but children with disproportionate CI reached those milestones later (4.50 vs. 4.09 months, $p < 0.001$).

Conclusion: Children with disproportionate CI acquired milestones in a predictable order but slower than those with proportionate CI. Our findings support the need to classify degree of motor developmental delay in children with DS into unique functional groups (proportional vs. disproportional) rather than clinicians' arbitrary description about the timing of developmental delays in children with DS.

Keywords: Down syndrome; motor skills; cephalization index; body proportionality

LITERATURA

1. Greenspan SI. Dijete s posebnim potrebama. Poticanje intelektualnog i emocionalnog razvoja. Lekenik: Ostvarenje; 2003.
2. Buckley S, Sacks B. An overview of the development of infants with down syndrome (0-5 years). Kirkby Lonsdale, England: Down Syndrome Education International; 2012.
3. Moorthie S, Blencowe H, M WD, Lawn JE, Mastroiacovo P, Morris JK, et al. An overview of concepts and approaches used in estimating the burden of congenital disorders globally. *Journal of community genetics*. 2018;9(4):347-62. Epub 2017/10/13.
4. Brajenović-Milić BV, J.; Frković, A.; i sur. Prenatalna dijagnostika - naša iskustva. *Medicina*. 2004(42):276-80.
5. Brajenovic-Milic B, Tislaric D, Bacic J, Paravic J, Slivar AE, Kapovic M, et al. Screening for Down's syndrome and neural tube defect in Croatia. A regional prospective study. *Fetal diagnosis and therapy*. 1998;13(6):367-71. Epub 1999/02/06.
6. M. ĐMĐ. Prevalencija Downovog sindroma i dob trudnica u srednjoj Dalmaciji. *Paediatrica Croatica*. 2005(49):1.
7. de Rubens Figueroa J, del Pozzo Magaña B, Hach J, Jiménez C, Urbina R. Heart malformations in children with Down syndrome. *Revista espanola de cardiologia*. 2003(56):894-9.
8. Hickey F, Hickey E, Summar KL. Medical update for children with Down syndrome for the pediatrician and family practitioner. *Advances in pediatrics*. 2012;59(1):137-57. Epub 2012/07/14.
9. Ligutic I, Beer Z, Modrusan-Mozetic Z, Svel I. [Incidence of congenital anomalies in 2 communities in Croatia before and after the Chernobyl nuclear accident]. *Lijecnicki vjesnik*. 1989;111(9-10):317-25. Epub 1989/09/01. Incidencija kongenitalnih anomalija u dvije općine SR Hrvatske prije i nakon Cernobilske nuklearne nesreće.
10. Benjak T. Izvješće o osobama s invaliditetom u Republici Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2017 [cited 2018 25.04.2018]; Available from: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/04/Invalidi_2017.pdf.
11. Cocchi G, Gualdi S, Bower C, Halliday J, Jonsson B, Myrelid A, et al. International trends of Down syndrome 1993-2004: Births in relation to maternal age and terminations of pregnancies. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2010;88(6):474-9. Epub 2010/07/01.
12. Loane M, Morris JK, Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *European journal of human genetics : EJHG*. 2013;21(1):27-33. Epub 2012/06/21.
13. (EUROCAT). ENoP-BRftESoCA. [cited 2021 14.07]; Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat_en
14. 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. *Italian journal of pediatrics*. 2015;41:81. Epub 2015/10/30.
15. Zergollern L. Nasljedne bolesti i mane pri porodu U: Zergollern LJ, Reiner-Banovac Ž, Barišić I, Richter D, Votava-Raić A. . Zagreb: Naprijed; 1994. 157-357 p.
16. Erceg M. Epidemiologija. U: Čulić, V. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković; 2009. 53-60 p.
17. Coppede F. Risk factors for Down syndrome. *Archives of toxicology*. 2016;90(12):2917-29. Epub 2016/09/08.
18. Mardešić D. Nasljedne i prenatalno stečene bolesti. 7 ed. Zagreb: Školska knjiga; 2003.
19. Petersen MB, Mikkelsen M. Nondisjunction in trisomy 21: origin and mechanisms. *Cytogenetics and cell genetics*. 2000;91(1-4):199-203. Epub 2001/02/15.
20. Santoro M, Coi A, Spadoni I, Bianchi F, Pierini A. Sex differences for major congenital heart defects in Down Syndrome: A population based study. *European journal of medical genetics*. 2018;61(9):546-50. Epub 2018/05/13.

21. Kuliev A, Zlatopolsky Z, Kirillova I, Spivakova J, Cieslak Janzen J. Meiosis errors in over 20,000 oocytes studied in the practice of preimplantation aneuploidy testing. *Reproductive biomedicine online*. 2011;22(1):2-8. Epub 2010/12/01.
22. Soares SR, Templado C, Blanco J, Egozcue J, Vidal F. Numerical chromosome abnormalities in the spermatozoa of the fathers of children with trisomy 21 of paternal origin: generalised tendency to meiotic non-disjunction. *Human genetics*. 2001;108(2):134-9. Epub 2001/04/03.
23. Oliver T, Bhise A, Feingold E, Tinker S, Masse N, Sherman S. Investigation of factors associated with paternal nondisjunction of chromosome 21. . 2009;0(8):1685-90.
24. Jackson-Cook C. Constitutional and acquired autosomal aneuploidy. *Clinics in laboratory medicine*. 2011;31(4):481-511, vii. Epub 2011/11/29.
25. Papavassiliou P, Charalsawadi C, Rafferty K, Jackson-Cook C. Mosaicism for trisomy 21: a review. *American journal of medical genetics Part A*. 2015;167A(1):26-39. Epub 2014/11/22.
26. Richtsmeier JT, Zumwalt A, Carlson EJ, Epstein CJ, Reeves RH. Craniofacial phenotypes in segmentally trisomic mouse models for Down syndrome. *American journal of medical genetics*. 2002;107(4):317-24. Epub 2002/02/13.
27. Flores-Ramirez F, Palacios-Guerrero C, Garcia-Delgado C, Morales-Jimenez AB, Arias-Villegas CM, Cervantes A, et al. Cytogenetic profile in 1,921 cases of trisomy 21 syndrome. *Archives of medical research*. 2015;46(6):484-9. Epub 2015/09/01.
28. Kim SR, Shaffer LG. Robertsonian translocations: mechanisms of formation, aneuploidy, and uniparental disomy and diagnostic considerations. *Genetic testing*. 2002;6(3):163-8. Epub 2002/12/20.
29. Khalil A, Pandya P. Screening for Down syndrome,. *J Obster Gynecol India*. 2006;56:205-11.
30. I. B. Genetika i genetsko informiranje. U: Čulić V. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković; 2009. 61-75 p.
31. Karmiloff-Smith A, Al-Janabi T, D'Souza H, Groet J, Massand E, Mok, K., sur. i. The importance of understanding individual differences in Down syndrome [version 1; referees: 2 approved]F1000 Res 2016. 2016.
32. Lu J, McCarter M, Lian G, Esposito G, Capoccia E, Delli-Bovi LC, et al. Global hypermethylation in fetal cortex of Down syndrome due to DNMT3L overexpression. *Human molecular genetics*. 2016;25(9):1714-27. Epub 2016/02/26.
33. Smith ZD, Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development. *Nature reviews Genetics*. 2013;14(3):204-20. Epub 2013/02/13.
34. Sailani MR, Santoni FA, Letourneau A, Borel C, Makrythanasis P, Hibaoui Y, et al. DNA-Methylation Patterns in Trisomy 21 Using Cells from Monozygotic Twins. *PloS one*. 2015;10(8):e0135555. Epub 2015/09/01.
35. Vičić A, Hafner T, Bekavac Vlatković I, Korać P, Habek D, Stipoljev F. Prenatal diagnosis of Down syndrome: A 13-year retrospective study. . *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2017;56(6):731-5

36. M. K. Ultrazvučni biljezi kromosopatija. U: Kurjak A. i sur. Ultrazvuk u ginekologiji i porodništvu. Zagreb: Art studio Azinovic; 2000. 533-45 p.
37. Gynecologists. ACoOa. ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstetrics and gynecology*. 2007;109:217-27.
38. Wald NJ, Huttly WJ, Murphy KW, Ali K, Bestwick JP, Rodeck CH. Antenatal screening for Down's syndrome using the Integrated test at two London hospitals. *Journal of medical screening*. 2009;16(1):7-10. Epub 2009/04/08.
39. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal diagnosis and therapy*. 2010;27(1):1-7. Epub 2010/01/07.
40. Bernstein SN, Saller DN, Catov JM, Canavan TP. Ultrasonography estimates of fetal growth in fetuses affected by trisomy 21. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ*

- of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2016;133(3):287-90. Epub 2016/03/13.
41. Hoffmann PF, Jung AM, Stierkorb E, Monz D, Gortner L, Rohrer TR. Down Syndrome: Gestational Age-Related Neonatal Anthropometrics for Germany. *Neonatology*. 2016;109(3):195-202. Epub 2016/01/19.
 42. Mircher C, Toulas J, Cieuta-Walti C, Marey I, Conte M, Gonzalez Briceno L, et al. Anthropometric charts and congenital anomalies in newborns with Down syndrome. *American journal of medical genetics Part A*. 2017;173(8):2166-75. Epub 2017/06/03.
 43. Rankin J, Tennant PW, Bythell M, Pearce MS. Predictors of survival in children born with Down syndrome: a registry-based study. *Pediatrics*. 2012;129(6):e1373-81. Epub 2012/05/23.
 44. Van Gameren-Oosterom H, Van Dommelen P, Oudesluys-Murphy A, Buitendijk S, Van Buuren S, Van Wouwe J. Healthy growth in children with Down syndrome. . *PloS one*. 2012;7(2):31079.
 45. Zemel BS. Influence of complex childhood diseases on variation in growth and skeletal development. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*. 2017;29(2). Epub 2017/02/24.
 46. Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schadt K, Freedman DS, et al. Growth Charts for Children With Down Syndrome in the United States. *Pediatrics*. 2015;136(5):e1204-11. Epub 2015/10/28.
 47. van Gameren-Oosterom H, van Dommelen P, Schönbeck Y, Oudesluys-Murphy A, van Wouwe J, Buitendijk S. Prevalence of overweight in Dutch children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2012;130(6):1520-6

 48. Vayssiere C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2015;193:10-8. Epub 2015/07/25.
 49. Unterscheider J, O'Donoghue K, Malone FD. Guidelines on fetal growth restriction: a comparison of recent national publications. *American journal of perinatology*. 2015;32(4):307-16. Epub 2014/09/14.
 50. Myrelid A, Gustafsson J, Ollars B, Anneren G. Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. *Archives of disease in childhood*. 2002;87(2):97-103. Epub 2002/07/26.
 51. Bertapelli F, Martin JE, Goncalves EM, de Oliveira Barbata VJ, Guerra-Junior G. Growth curves in Down syndrome: implications for clinical practice. *American journal of medical genetics Part A*. 2014;164A(3):844-7. Epub 2013/12/21.
 52. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:76-85. Epub 2006/07/05.
 53. Puccio G, Giuffre M, Piccione M, Piro E, Rinaudo G, Corsello G. Intrauterine growth restriction and congenital malformations: a retrospective epidemiological study. *Italian journal of pediatrics*. 2013;39:23. Epub 2013/04/13.
 54. Oluwafemi OR, Njokanma FO, Disu EA, Ogunlesi TA. Current pattern of Ponderal Indices of term small-for-gestational age in a population of Nigerian babies. *BMC pediatrics*. 2013;13:110. Epub 2013/07/24.
 55. Park JH, Chang YS, Ahn SY, Sung SI, Park WS. Predicting mortality in extremely low birth weight infants: Comparison between gestational age, birth weight, Apgar score, CRIB II score, initial and lowest serum albumin levels. *PloS one*. 2018;13(2):e0192232. Epub 2018/02/14.
 56. Hsu CT, Chen CH, Lin MC, Wang TM, Hsu YC. Correction: Post-discharge body weight and neurodevelopmental outcomes among very low birth weight infants in Taiwan: A nationwide cohort study. *PloS one*. 2018;13(5):e0198310. Epub 2018/05/26.
 57. Varga P, Berecz B, Gasparics A, Dombi Z, Varga Z, Jeager J, et al. Morbidity and mortality trends in very-very low birth weight premature infants in light of recent changes in obstetric care.

- European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2017;211:134-9. Epub 2017/03/05.
58. Steinberg-Barkon G, Leibovitch L, Schushan-Eisen I, Gindes L, Strauss T, Maayan-Metzger A. Short-Term Perinatal Outcome among Term Infants with Prenatal Diagnosis of Large Abdominal Circumference. *American journal of perinatology*. 2017;34(5):465-70. Epub 2016/09/23.
 59. Linder N, Lahat Y, Kogan A, Fridman E, Kouadio F, Melamed N, et al. Macrosomic newborns of non-diabetic mothers: anthropometric measurements and neonatal complications. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2014;99(5):F353-8. Epub 2014/05/06.
 60. Kucik J, 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):27-36.
 61. Kramer M, McLean F, Olivier M, Willis D, Usher R. Body proportionality and head and length "sparing" in growth-retarded neonates: a critical reappraisal. *Pediatrics*. 1989;84:717-23.
 62. Bhushan V, Paneth N. The reliability of head circumference measurement. *Journal of clinical epidemiology*. 1991;44:1027-35.
 63. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clinical medicine insights Pediatrics*. 2016;10:67-83. Epub 2016/07/22.
 64. Suhag A, Berghella V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*. 2013;2.
 65. Palloto E, , , Kilbride H. Perinatal Outcome and Later Implications of Intrauterine Growth Restriction. *Clin Obst Gynecol*. 2006;49(2):257-69.
 66. SCPE. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) Collaborative Group: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Developmental medicine and child neurology*. 2000;42:816-24.
 67. Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2008;115(10):1250-5.
 68. Jarvis S, Glinianaia S, Torrioli MG., sur. i. Cerebral Palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *Lancet*. 2003;362:1106-11.
 69. Yanney M, Marlow N. Paediatric consequences of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonat M*. 2004;9(5):411-8.
 70. Walker DM., Marlow N. Neurocognitive outcome following fetal growth restriction. *Arch Dis Child Fetal*. 2008;93:322-5.
 71. Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R, sur. i. Six-year follow-up of children with intrauterine growth retardation: long-term, prospective study. *J Child Neurol* 2000;15(12):781-6.
 72. Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R, Eshel R, Toledano-Alhadeef H, Rotstein M, et al. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *Journal of child neurology*. 2007;22(5):580-7. Epub 2007/08/11.
 73. Nardoza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marcal VM, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2017;295(5):1061-77. Epub 2017/03/13.
 74. Cox P, Marton T. Pathological assessment of intrauterine growth restriction. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2009;23(6):751-64. Epub 2009/10/27.
 75. Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2006;49(2):270-83. Epub 2006/05/25.
 76. Manandhar T, Prashad B, Nath Pal MRffigrainoGO. Risk factors for intrauterine growth restriction and its neonatal outcome. *Gynecol Obstet*. 2018;8(2):464.

77. 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. *Prenatal diagnosis*. 2017;37(7):640-6. Epub 2017/04/19.
78. Boghossian N, Hansen N, Bell E, Stoll B, Murray J, Laptook A, et al. Survival and morbidity outcomes for very low birth weight infants with Down syndrome. *Pediatrics*. 2010;126(6):1132-40.
79. Cole TJ. The development of growth references and growth charts. *Annals of human biology*. 2012;39(5):382-94. Epub 2012/07/12.
80. Group. WMGRS. WHO child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:76-85.
81. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC pediatrics*. 2013;13:59. Epub 2013/04/23.
82. Marconi AM, Ronzoni S, Bozzetti P, Vailati S, Morabito A, Battaglia FC. Comparison of fetal and neonatal growth curves in detecting growth restriction. *Obstetrics and gynecology*. 2008;112(6):1227-34. Epub 2008/11/28.
83. 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. *American journal of medical genetics Part A*. 2012;158A(2):322-32. Epub 2012/01/17.
84. (TNO) TNOfasr. [Internet]. Growth-charts. . 2010 [cited 2020 31.05.]; Available from: <https://www.tno.nl/en/focus-areas/healthy-living/roadmaps/youth/pdf-growth-charts/>.
85. Tuysuz B, Goknar NT, Ozturk B. Growth charts of Turkish children with Down syndrome. *American journal of medical genetics Part A*. 2012;158A(11):2656-64. Epub 2012/10/09.
86. Olsen IE, Lawson ML, Meinzen-Derr J, Sapsford AL, Schibler KR, Donovan EF, et al. Use of a body proportionality index for growth assessment of preterm infants. *The Journal of pediatrics*. 2009;154(4):486-91. Epub 2008/12/02.
87. Davidson S, Natan D, Novikov I, Sokolover N, Erlich A, Shamir R. Body mass index and weight-for-length ratio references for infants born at 33-42 weeks gestation: a new tool for anthropometric assessment. *Clin Nutr*. 2011;30(5):634-9. Epub 2011/04/29.
88. Villar J, Puglia FA, Fenton TR, Cheikh Ismail L, Staines-Urias E, Giuliani F, et al. Body composition at birth and its relationship with neonatal anthropometric ratios: the newborn body composition study of the INTERGROWTH-21(st) project. *Pediatric research*. 2017;82(2):305-16. Epub 2017/04/27.
89. Fok TF, Hon KL, Ng PC, Wong E, So HK, Lau J, et al. Use of anthropometric indices to reveal nutritional status: normative data from 10,226 Chinese neonates. *Neonatology*. 2009;95(1):23-32. Epub 2008/09/13.
90. Dubnov-Raz G, Gal M, Landau-Helman Y, Biderman L, Nir R, Maayan-Metzger A. Which Anthropometric Measure Best Correlates with Neonatal Fat Mass at Birth? *American journal of perinatology*. 2016;33(9):826-30. Epub 2016/02/26.
91. Rashidi A, Norouzy A, Imani B, Nematy M, Heidarzadeh M, Taghipour A. Review of some methods of nutritional status of newborn infants based on physical and anthropometric indexes: a short review article. *Rev Clin Med*. 2017;4(1):35-8.
92. Holston A, Stokes T, Olsen C, Choi YS, Curtis J, Higginson J, et al. Novel noninvasive anthropometric measure in preterm and full-term infants: normative values for waist circumference:length ratio at birth. *Pediatric research*. 2013;74(3):299-306. Epub 2013/06/26.
93. Loveday SJ, Thompson JM, Mitchell EA. Bioelectrical impedance for measuring percentage body fat in young persons with Down syndrome: validation with dual-energy absorptiometry. *Acta Paediatr*. 2012;101(11):e491-5. Epub 2012/08/18.
94. Rohrer F. Der Index der Körperfülle als Maß des Ernährungszustandes. *Munch Med Wochenschr*. 1921;68:580-2.
95. Gibson KS, Waters TP, Gunzler DD, Catalano PM. A retrospective cohort study of factors relating to the longitudinal change in birth weight. *BMC pregnancy and childbirth*. 2015;15:344. Epub 2015/12/24.

96. Soundarya M, Basavaprabhu A, Raghuvveera K, Baliga B, Shivanagaraja B. Comparative Assessment of Fetal Malnutrition by Anthropometry and CAN Score. *Iranian journal of pediatrics*. 2012;22(1):70-6. Epub 2012/10/12.
97. Okah FA, Hoff GL, Dew PC, Cai J. Ponderal index of the newborn: effect of smoking on the index of the small-for-gestational-age infant. *American journal of perinatology*. 2010;27(5):353-60. Epub 2009/12/17.
98. Yinon Y, Kingdom JC, Proctor LK, Kelly EN, Salle JL, Wherrett D, et al. Hypospadias in males with intrauterine growth restriction due to placental insufficiency: the placental role in the embryogenesis of male external genitalia. *American journal of medical genetics Part A*. 2010;152A(1):75-83. Epub 2009/12/17.
99. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstetrics and gynecology*. 2000;96(3):321-7. Epub 2000/08/29.
100. Harel S, Tomer A, Barak Y, Binderman I, Yavin E. The cephalization index: a screening device for brain maturity and vulnerability in normal and intrauterine growth retarded newborns. *Brain & development*. 1985;7(6):580-4. Epub 1985/01/01.
101. Nishi M, Miyake H, Akashi H, Shimizu H, Tateyama H, Chaki R, et al. An index for proportion of head size to body mass during infancy. *Journal of child neurology*. 1992;7(4):400-3. Epub 1992/10/01.
102. Simić Klaric A. The relationship of postnatal head growth dynamics and neurodevelopmental impairment in preschool children born with intrauterine growth retardation [PhD]. Zagreb: University in Zagreb; 2012.
103. Fattal-Valevski A, Leitner Y, Kutai M, Tal-Posener E, Tomer A, Lieberman D, et al. Neurodevelopmental outcome in children with intrauterine growth retardation: a 3-year follow-up. *Journal of child neurology*. 1999;14(11):724-7. Epub 1999/12/11.
104. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. *European journal of medical genetics*. 2015;58(12):674-80. Epub 2015/11/19.
105. Caro M, Conde D, Perez-Riera AR, de Almeida AP, Baranchuk A. The electrocardiogram in Down syndrome. *Cardiology in the young*. 2015;25(1):8-14. Epub 2014/04/03.
106. Irving CA, Chaudhari MP. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. *Archives of disease in childhood*. 2012;97(4):326-30. Epub 2011/08/13.
107. Paladini D, Tartaglione A, Agangi A, Teodoro A, Forleo F, Borghese A, et al. The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2000;15(2):104-8. Epub 2000/04/25.
108. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hassold TJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *American journal of medical genetics*. 1998;80(3):213-7. Epub 1998/12/08.
109. Freeman SB, Torfs CP, Romitti PA, Royle MH, Druschel C, Hobbs CA, et al. Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Clinical genetics*. 2009;75(2):180-4. Epub 2008/11/22.
110. Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, Crisogianni M, Failla P, Gemme G, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in italian down syndrome patients: a multicenter study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2001;33(2):139-43. Epub 2001/09/25.
111. Čulić V. Kliničko praćenje. U: Čulić V. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković; 2009. 103-25 p.
112. Alsubie HS, Rosen D. The evaluation and management of respiratory disease in children with Down syndrome (DS). *Paediatric respiratory reviews*. 2018;26:49-54. Epub 2017/10/17.
113. Cohen WI. Current dilemmas in Down syndrome clinical care: celiac disease, thyroid disorders, and atlanto-axial instability. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics*. 2006;142C(3):141-8. Epub 2006/07/14.
114. King K, O'Gorman C, Gallagher S. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Irish journal of medical science*. 2014;183(1):1-6. Epub 2013/08/13.

115. Zergollern-Čupak L. Povijesni osvrt. U: Čulić V. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković; 2009. 6-16 p.
116. Concolino D, Pasquzzi A, Capalbo G, Sinopoli S, Strisciuglio P. Early detection of podiatric anomalies in children with Down syndrome. *Acta Paediatr.* 2006;95(1):17-20. Epub 2005/12/24.
117. Miller P, Quo K, Lubicky J. Club foot deformity in Down's Syndrome. *Ortopedics.* 1995;18:449-52.
118. Weijerman ME, de Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *European journal of pediatrics.* 2010;169(12):1445-52. Epub 2010/07/16.
119. Mateos MK, Barbaric D, Byatt SA, Sutton R, Marshall GM. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. *Translational pediatrics.* 2015;4(2):76-92. Epub 2016/02/03.
120. Bull MJ. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics.* 2011;128(2):393-406. Epub 2011/07/27.
121. Whitlock JA. Down syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. *British journal of haematology.* 2006;135(5):595-602. Epub 2006/10/24.
122. Kupferman JC, Druschel CM, Kupchik GS. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. *Pediatrics.* 2009;124(4):e615-21. Epub 2009/09/16.
123. Mercer ES, Broecker B, Smith EA, Kirsch AJ, Scherz HC, C AM. Urological manifestations of Down syndrome. *The Journal of urology.* 2004;171(3):1250-3. Epub 2004/02/10.
124. Malak R, Kostiurow A, Krawczyk-Wasielewska A, Mojs E, Samborski W. Delays in Motor Development in Children with Down Syndrome. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research.* 2015;21:1904-10. Epub 2015/07/02.
125. Nadel L. Down's syndrome: a genetic disorder in biobehavioral perspective. *Genes, brain, and behavior.* 2003;2(3):156-66. Epub 2003/08/23.
126. 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. Epub 2003/08/23.
127. Ivan DL, Cromwell P. Clinical practice guidelines for management of children with Down syndrome: part II. *Journal of pediatric health care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners.* 2014;28(3):280-4. Epub 2013/07/31.
128. Gelb JM. Promjene metabolizma i prehrana. U: Čulić V, Čulić S. Sindrom Down. Split: Naklada Bošković; 2009. 201-20 p.
129. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet.* 2003;361(9365):1281-9. Epub 2003/04/18.
130. 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. *Developmental medicine and child neurology.* 2016;58(3):246-54. Epub 2015/08/19.
131. Piper M, Darrah J. *Motor Assessment of the Developing Infant.* Philadelphia: WB Saunders Company; 1994.
132. Folio M, Fewell R. *Peabody Developmental Motor Scales. Examiner's Manual.* Austin: pro-ed An International Publisher; 2000.
133. Haley S, Coster W, Ludlow L. *Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI) Self-Care Functional Skills.* Boston: New England Medical Center Hospitals, Inc, and PEDI Research Group; 1992.
134. Hellbrügge T. *Munich functional developmental diagnosis for the first, second, and third year of life.* 1 ed. München: Theodor Hellbrügge International Institute for Developmental Rehabilitation; 1995.
135. Palisano RJ, Walter SD, Russell DJ, Rosenbaum PL, Gemus M, Galuppi BE, et al. Gross motor function of children with down syndrome: creation of motor growth curves. *Archives of physical medicine and rehabilitation.* 2001;82(4):494-500. Epub 2001/04/11.
136. Grgić A. *Rano otkrivanje intrauterinog zastoja rasta primjenom različitih percentilnih krivulja za djecu sa sindromom Down.* Split: Sveučilište u Splitu; 2020.

137. 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. *Archives of disease in childhood*. 2002;87(2):104-8. Epub 2002/07/26.
138. Boghossian NS, Hansen NI, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Carey JC, et al. Mortality and morbidity of VLBW infants with trisomy 13 or trisomy 18. *Pediatrics*. 2014;133(2):226-35. Epub 2014/01/22.
139. Leao Filho JC, de Lira PI. [Study of body proportionality using Rohrer's Ponderal Index and degree of intrauterine growth retardation in full-term neonates]. *Cadernos de saude publica*. 2003;19(6):1603-10. Epub 2004/03/05. Estudo da proporcionalidade corporal de recém-nascidos a termo segundo o Índice Ponderal de Rohrer e grau de retardo de crescimento intra-uterino.
140. Lausman A, Kingdom J. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2013;35(8):741-8. Epub 2013/09/07.
141. Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2012;34(1):17-28. Epub 2012/01/21.
142. Morris S, Victoria C, Barros F, Halpern R, Menezes A, Cesar J, et al. Length and ponderal index at birth: associations with mortality, hospitalizations, development and post-natal growth in Brazilian infants. *International journal of epidemiology*. 1998;27(2):242-7.
143. Brutsaert TD, Tamvada KH, Kiyamu M, White DD, Gage TB. Low ponderal index is associated with decreased muscle strength and fatigue resistance in college-aged women. *Early human development*. 2011;87(10):663-9. Epub 2011/06/07.
144. Flensburg-Madsen T, Mortensen EL. Predictors of motor developmental milestones during the first year of life. *European journal of pediatrics*. 2017;176(1):109-19. Epub 2016/11/30.
145. Silventoinen K, Pitkaniemi J, Latvala A, Kaprio J, Yokoyama Y. Association between physical and motor development in childhood: a longitudinal study of Japanese twins. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*. 2014;17(3):192-8. Epub 2014/04/17.
146. Bartholomeusz H, Courchesne E, Karns CM. Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. *Neuropediatrics*. 2002;33(5):239-41.
147. Scharf RJ, Stroustrup A, Conaway MR, DeBoer MD. Growth and development in children born very low birthweight. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2016;101(5):F433-8. Epub 2015/12/03.
148. Brandt I, Sticker EJ, Lentze MJ. Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *The Journal of pediatrics*. 2003;142(5):463-8. Epub 2003/05/21.
149. Gale C, Callaghan F, Godfrey K, Law C, Martyn C. Critical periods of brain growth and cognitive function in children. *Brain, behavior, and immunity*. 2004;127(2):321-9.
150. Kan E, Roberts G, Anderson PJ, Doyle LW. The association of growth impairment with neurodevelopmental outcome at eight years of age in very preterm children. *Early human development*. 2008;84(6):409-16. Epub 2007/12/22.
151. Nicolaou L, Ahmed T, Bhutta ZA, Bessong P, Kosek M, Lima AAM, et al. Factors associated with head circumference and indices of cognitive development in early childhood. *BMJ global health*. 2020;5(10). Epub 2020/10/30.
152. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(2):614S-20S. Epub 2007/02/08.
153. Miller LC, Joshi N, Lohani M, Singh R, Bhatta N, Rogers B, et al. Head growth of undernourished children in rural Nepal: association with demographics, health and diet. *Paediatrics and international child health*. 2016;36(2):91-101. Epub 2016/04/15.

154. Gewa CA, Weiss RE, Bwibo NO, Whaley S, Sigman M, Murphy SP, et al. Dietary micronutrients are associated with higher cognitive function gains among primary school children in rural Kenya. *The British journal of nutrition*. 2009;101(9):1378-87. Epub 2008/10/02.
155. Wright CM, Emond A. Head growth and neurocognitive outcomes. *Pediatrics*. 2015;135(6):e1393-8. Epub 2015/05/20.
156. Alamo-Junquera D, Sunyer J, Iniguez C, Ballester F, Garcia-Esteban R, Fornes J, et al. Prenatal head growth and child neuropsychological development at age 14 months. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;212(5):661 e1-11. Epub 2014/12/17.
157. Broekman BF, Chan YH, Chong YS, Quek SC, Fung D, Low YL, et al. The influence of birth size on intelligence in healthy children. *Pediatrics*. 2009;123(6):e1011-6. Epub 2009/06/02.
158. Heinonen K, Raikkonen K, Pesonen AK, Kajantie E, Andersson S, Eriksson JG, et al. Prenatal and postnatal growth and cognitive abilities at 56 months of age: a longitudinal study of infants born at term. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1325-33. Epub 2008/05/03.
159. Block ME. Motor development in children with Down syndrome: a review of the literature. *Adapted Physical Activity Quarterly*. 1991;8(3):179-209.
160. Kim HI, Kim SW, Kim J, Jeon HR, Jung DW. Motor and Cognitive Developmental Profiles in Children With Down Syndrome. *Annals of rehabilitation medicine*. 2017;41(1):97-103. Epub 2017/03/16.
161. Nishizawa Y, Fujita T, Matsuoka K, Nakagawa H. Contact pressure distribution features in Down syndrome infants in supine and prone positions, analyzed by photoelastic methods. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2006;48(5):484-8. Epub 2006/09/15.
162. Aubert EJ. Motor development in the Normal Child. In: Tecklin, JS. *Pediatric physical therapy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 17-67 p.
163. Bobath K. *A Neurophysiological Basis for the treatment of Cerebral Palsy*. Lavenham: Mac Keith Press; 1980. 26-88 p.
164. Flensburg-Madsen T, Gronkjaer M, Mortensen EL. Predictors of early life milestones: Results from the Copenhagen Perinatal Cohort. *BMC pediatrics*. 2019;19(1):420. Epub 2019/11/11.
165. Luteslager PEM, Vermeer A, Helder PJM. Disturbances in the Motor Behaviour of Children with Down's Syndrome: The need for a theoretical framework. *Physiotherapy*. 1998;84(1):5-13.
166. VanSant A. Should the normal motor developmental sequence be used as a theoretical model to progress adult patients? *Contemporary Management of Motor Control Problems: Proceedings of the II STEP Conference; Fredricksburg, VA:: Bookcrafters; 1991. p. 95-7.*
167. Lott IT. Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span. *Progress in brain research*. 2012;197:101-21. Epub 2012/05/01.
168. Moriyama CH, Massetti T, Crocetta TB, Silva TDD, Mustacchi Z, Guarnieri R, et al. Systematic Review of the Main Motor Scales for Clinical Assessment of Individuals with down Syndrome. *Developmental neurorehabilitation*. 2020;23(1):39-49. Epub 2019/11/16.
169. Valentin-Gudiol M, Mattern-Baxter K, Girabent-Farres M, Bagur-Calafat C, Hadders-Algra M, Angulo-Barroso RM. Treadmill interventions in children under six years of age at risk of neuromotor delay. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;7(7):CD009242. Epub 2017/07/30.
170. Rosa MC, Marques A, Demain S, Metcalf CD, Rodrigues J. Methodologies to assess muscle co-contraction during gait in people with neurological impairment - a systematic literature review. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*. 2014;24(2):179-91. Epub 2013/12/04.

ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Asija Rota Čeprnja, dr.med.

Rođena 08. ožujka 1963. u Splitu.

Udata, majka dvoje djece.

Nacionalnost: Hrvatica

Strani jezici: aktivno znanje engleskog jezika

Podatci o školovanju

1986. doktor medicine, Medicinski fakultet studij u Splitu, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

2000. specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije

2012./2013. upisala poslijediplomski studij Biologija novotvorina na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu

Podatci o stručnom usavršavanju

1999. – 2000. Stručni poslijediplomski studij iz fizikalne medicine i rehabilitacije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu

2003. – 2005. Izobrazba iz neuorazvojne terapije (NRT) Bobath godine

2023. primarijat

Podatci o zaposlenju

1986. – 1988. Dom zdravlja „Dr. Petar Vitezica“ Split, ambulante u Splitu i na Lastovu

1988. – 1995. Dom zdravlja „Korčula“

1992. – 1993. transfuzijska služba DZ Korčula za potrebe Ratne bolnice u Korčuli

1995. – 2008. Sekundarijat, od 2000. specijalista u Specijalnoj bolnica za medicinsku rehabilitaciju“ Kalos“ u Vela Luci

2008. - Poliklinika „Akadem“ Sinj

2008., – Klinički bolnički centar Split Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom

Nastavna i stručna aktivnost

Predavač na Poslijediplomskom studiju pedijatrije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu i Sveučilišnom odjelu zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu

Sudjelovanje u organiziranju tečajeva stalne medicinske izobrazbe liječnika, SB Kalos – Akademija za razvojnu rehabilitaciju

Članstvo

Hrvatska liječnička komora

Hrvatski liječnički zbor

Hrvatsko društvo za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Akademija za razvojnu rehabilitaciju

