

EUROCAT - VAŽNOST EPIDEMIOLOŠKOG PRAĆENJA PRIROĐENIH MANA

Ingeborg Barišić¹, Višnja Tokić¹, Giorgie Petković¹, Zlata Modrušan-Mozetić², Zlata Beer³, Adele Žužek⁴,
Nenad Vondraček⁵, Mirna Milevoj-Ražem⁴, Maja Mršić Toth⁵, Ivo Ligutić¹

Registri prirođenih mana u svijetu i Hrvatskoj počeli su se osnivati nakon što se posljednjih desetljeća uočila važnost prirođenih anomalija u strukturi morbiditeta i mortaliteta dojenčadi te uvidjela korist podataka dobivenih ovakvim oblikom epidemioloških ispitivanja. Na svjetskoj razini osnovan je ICBDMs, dok je na onoj europskoj osnovana mreža regionalnih registara EUROCAT-a, sa specifičnim ciljevima i standardiziranom metodologijom. Registar EUROCAT-a sakuplja informacije o prirođenim manama te na temelju tih podataka omogućava istraživanja, olakšava rano otkrivanje izloženosti teratogenima i identifikaciju nakupljanja prirođenih mana u vremenu i prostoru, pomaže u evaluaciji prenatalnog probira te daje poticaj za širenje kvalitetne mreže registara koji prate rijetke genetičke poremećaje. Hrvatski registar, sa središnjicom u Referentnom centru Ministarstva zdravstva za praćenje kongenitalnih anomalija Republike Hrvatske u Klinici za dječje bolesti Zagreb, djeluje kao članica projekta EUROCAT od 1983. godine. Praćenje trenutno obuhvaća četiri hrvatske regije - Varaždin, Rijeku, Pulu i Koprivnicu, a širenje registra na područje cijele Hrvatske omogućilo bi kvalitetnu evaluaciju učinkovitosti javnozdravstvenih preventivnih programa, te značajno poboljšanje u planiranju kvalitete i nadzora zdravstvene zaštite naše populacije.

Deskriptori: KONGENITALNE MALFORMACIJE, EPIDEMIOLOGIJA, POROĐAJNE MANE

MREŽA REGISTARA PRIROĐENIH MANA U SVIJETU

Zbog svoje učestalosti, posljedica za bolesnika, njegovu obitelj i društvo, kao i zbog često nerazjašnjene etiopatogeneze, prirođene mane su posljednjih desetljeća postale jedan od značajnih medicinskih problema, a pouzdana procjena njihove incidencije i prevalencije čini osnovu za planiranje zdravstvene zaštite i istraživanje njihove etiologije (1, 2).

Pedestih godina prošlog stoljeća došlo je do naglog smanjenja smrtnosti dojenčadi, uz relativan porast udjela prirođenih mana, što je povećalo njihovu

relativnu zastupljenost u promijenjenoj strukturi mortaliteta i morbiditeta dojenčadi (3). Početkom šezdesetih godina talidomid je prepoznat kao odgovoran za epidemiju više od 7000 slučajeva fokomelije, a uočeno je da bi se njegov teratogeni učinak otkrio iste godine kada se počelo s primjenom lijeka, da je bilo pažljivog praćenja učestalosti pojedinih malformacija. Stoga su se u većini industrijaliziranih zemalja počeli osnivati posebni sustavi epidemiološkog praćenja prirođenih mana.

Na europskoj su razini postojali sustavi registara u pojedinim regijama, no metode su se razlikovale i podaci bilježili na različite načine, što je otežavalo usporedbu i ograničavalo njihovu vrijednost. Zbog toga se pokazala potreba za uspostavljanjem registara na standardiziranim temeljima, što bi omogućilo uspoređivanje i sakupljanje dovoljnog broja pojedinih rijetkih stanja te omogućilo statističku analizu dobivenih podataka. Povjerenstvo za medicinska i javnozdravstvena istraživanja Europske ekonomske zajednice 1974. godine je

započelo epidemiološka istraživanja prirođenih mana u više zemalja zapadne Europe, a 1979. godine registriranje u 16 centara u 9 europskih zemalja u okviru projekta EUROCAT (European Registry of Congenital Anomalies and Twins) (4).

Na temelju rutinskih podataka zdravstvene statistike, retrospektivnih ispitivanja odabranih skupina (bolnički materijal), kao i malobrojnih prospektivnih istraživanja, ni u Hrvatskoj nije bilo moguće pouzdano procijeniti učestalost prirođenih mana. Primjerice, podaci s listića prijave rođenja u SR Hrvatskoj obrađivani u Republičkom zavodu za zdravstvenu zaštitu 1980. godine registrirali su samo 3% djece s kongenitalnim malformacijama (u usporedbi sa EUROCAT-ovim podacima iz 1982. godine, koji su bilježili 13,23 % prirođenih mana). Stoga se 1978. godine i u Hrvatskoj rodila zamisao o osnivanju registra kongenitalnih anomalija pa se 1982. uvela registracija sve djece s prirođenim manama otkrivenim tijekom kliničkog pregleda novorođenčeta ili, u slučaju smrti ili mrtvorodenja, prilikom

¹Klinika za dječje bolesti, Zagreb

²Klinički bolnički centar Rijeka

³Opća bolnica Varaždin

⁴Opća bolnica Pula

⁵Opća bolnica Koprivnica

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ingeborg Barišić

Referentni centar Ministarstva zdravstva

Republike Hrvatske za praćenje kongenitalnih anomalija

Klinika za dječje bolesti Zagreb

Klinika za pedijatriju

10000 Zagreb, Klaićeva 16

Tablica 1.

Izveštaj 8 - Skupine prirođenih mana-broj slučajeva prema tipu rođenja te ukupne stope prevalencije na 10000 poroda, 28 punopravnih članica zajedno, 1980.-1999.

Table 1

Report 8 - Groups of congenital anomalies-number of cases by type of birth, and total prevalence rates per 10000 births, 28 full member registries combined, 1980.-1999.

Skupina mana/Group of anomalies	Živorodeni /Livebirths	Mrtvorodeni /Fetal death	Inducirani pobačaj /Induced abortion	Ukupan broj /Total number	Ukupna prevalencija /Total prevalence
Živčani sustav/Nervous system	6943	1250	5196	13389	22,01
Oko/Eye	2870	102	204	3176	5,22
Ear/Uho	2153	128	247	2528	4,18
Prirođena srčana bolest/Congenital heart disease	29294	848	2595	32737	53,82
Rascjep usnice sa ili bez rascjepa nepca /Cleft lip with or without palate	4696	211	470	5377	9,07
Rascjep nepca/Cleft palate	3080	119	227	3426	5,78
Probavni sustav/Digestive system	10027	435	1011	11473	18,86
Unutrašnji urogenitalni sustav/Internal urogenital system	12953	682	2352	15987	26,28
Vanjski genitalni sustav/External genital system	7635	143	313	8091	13,3
Udovi/Limbs	22075	656	1712	24443	40,18
Muskuloskeletalni sustav i vezivno tkivo /Musculoskeletal system and connective tissue	11350	856	2762	14968	24,61
Kromosomopatije/Chromosomopathies	9214	670	6580	16464	27,07
Ukupno/Total	112550	3893	15574	132017	217,04

obdukcije (5). Od povjerenstva za medicinska i javnozdravstvena istraživanja EEZ, hrvatski je registar 1983. godine prihvaćen kao 21. regionalni centar EUROCAT-a u Europi i od onda kontinuirano djeluje na području praćenja porođajnih mana u Hrvatskoj (5-10).

Godine 1974. osnovan je i "International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System", koji danas bilježi gotovo 3 milijuna porođaja godišnje, a čini ga 37 registara iz 37 zemalja sa 6 kontinenata. Pojedini registri u okviru EUROCAT-a članovi su i ICBOMS mreže. Dok jedan program (Južna Amerika) obuhvaća bolnice iz 12 različitih zemalja, neke države (Kanada, Kina, Francuska, Italija, SAD) predstavljene su sa dva ili više registara. Središnjica u Rimu (ICBD - International Center for Birth Defects) usklađuje aktivnosti praćenja te redovito izdaje biltene i izvješća. ICBD također usmjerava i usklađuje te provodi analizu

podataka iz drugih suradnih projekata. Hrvatski registar surađuje i s ICBOMS-om na nekoliko međunarodnih projekata, kao što je primjerice, stvaranje internacionalne baze podataka o kraniofacijalnim anomalijama (11, 12).

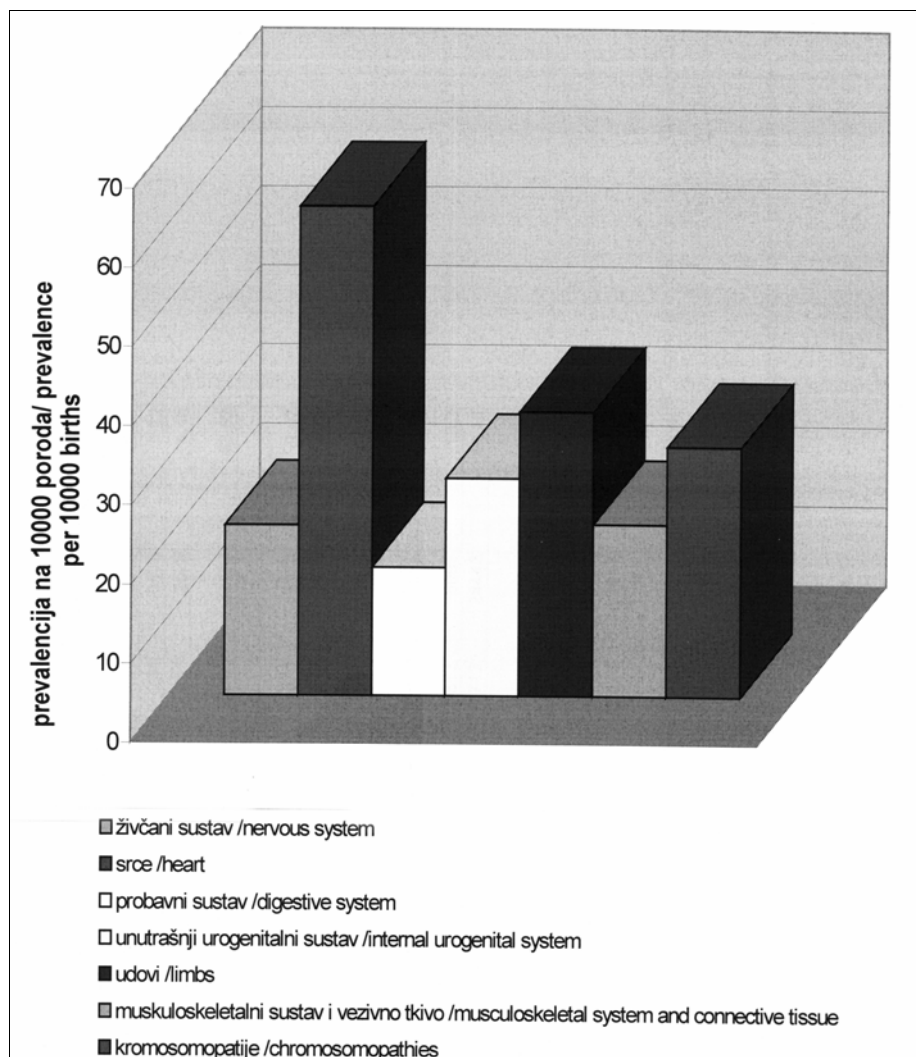
Vrijednost ICBOMS-a je u tome što registrira veliki broj porođaja na velikom području širom svijeta, no postoje značajne razlike među pojedinim programima, uključujući raznolikost u metodologiji, definicijama (npr. živorodenosti, mrtvorodenosti, pobačaja, kao i pojedinih prirođenih mana) te zakonskoj regulativi u pojedinim zemljama. Prednost EUROCAT-a u odnosu na ICBOMS je u tome što posjeduje uniformnu, standardiziranu metodologiju, zbog čega je moguća bolja usporedba podataka, a rezultati takvih analiza mogu se tumačiti s manje ograničenja. Druga prednost projekta EUROCAT je veliki broj podataka koji se prikuplja o svakom bolesniku, što

omogućava praćenje i analizu većeg broja varijabli.

ULOGA REGISTARA PRIROĐENIH MANA

Uloga internacionalnih registara prirođenih mana definirana je specifičnim ciljevima projekta EUROCAT:

- osigurati osnovne epidemiološke informacije o prirođenim manama u Europi;
- djelovati kao izvor informacija o nakupljanjima određene vrste prirođenih mana u vremenu i prostoru te izloženosti rizičnim čimbenicima za populaciju, zdravstvene i javne djelatnike;
- omogućiti spremnu suradnu mrežu i infrastrukturu za istraživanja povezana s uzrocima i prevencijom prirođenih mana te liječenjem i zaštitom pogođene djece;



Slika 1.
Prevalencija prirodnih mana u registru EUROCAT-a u razdoblju 1996.-2001.

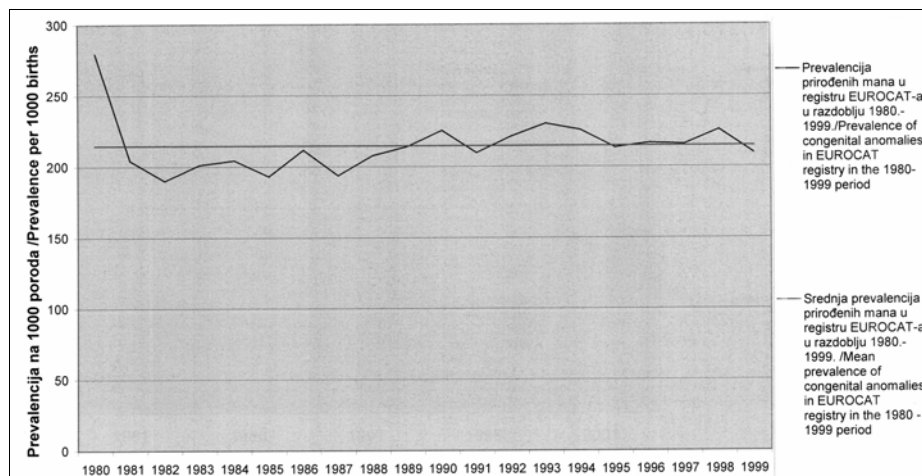
Figure 1
Prevalence of congenital anomalies in EUROCAT registry in the 1996.-2001. period

- ocijeniti utjecaj razvoja prenatalnog probira i dijagnostike na prevalenciju porođajnih mana;
- potaknuti osnivanje novih registara u Europi koji bi prikupljali usporedive, standardizirane podatke (4).

Registar EUROCAT-a raspolaže s bazom podataka s više od 250000 porođajnih mana, te epidemiološkim podacima o prevalenciji pojedinih skupina prirodnih mana u Europi za razdoblje od 1983. do 2002. Ovakva baza podataka omogućava praćenje ne samo prevalencije pojedinih prirodnih mana, nego i analizu trendova, ishoda trudnoća te usporedbu među pojedinim regijama. Kao primjer navedenog, na slici 1 prikazani su ukupni podaci o

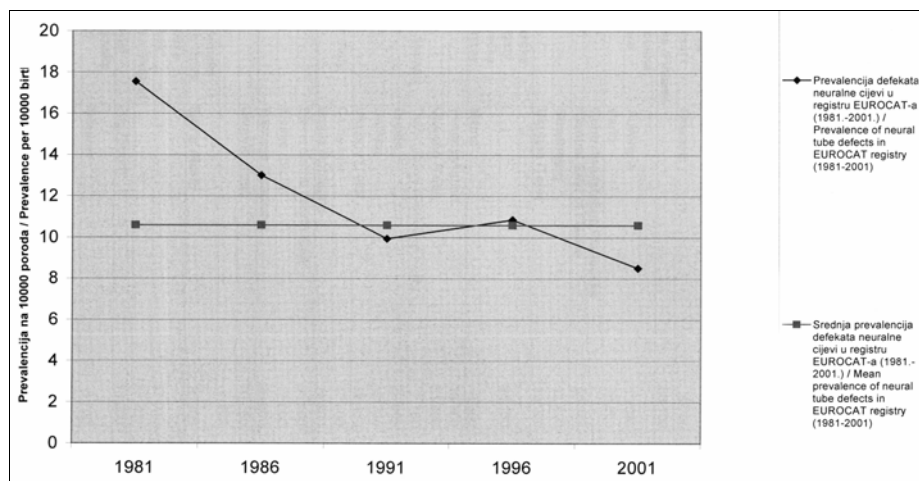
zastupljenosti pojedinih skupina porođajnih mana za razdoblje 1996.-2001. u Europi. Najčešće su registrirane prirodne srčane greške sa srednjom prevalencijom od 61,78/10000 porođaja. Slijede malformacije udova s prosječnom prevalencijom od 35,88/10000, te kromosomopatije sa prosječnom prevalencijom od 31,53/10000 porođaja. Prirodni nasljedni poremećaji unutrašnjeg urogenitalnog (27,41/10000 porođa), muskuloskeletalnog sustava i vezivnog tkiva (21,63/10000 porođa), živčanog (21,45/10000 porođa) te probavnog sustava (16,20/10000 porođa) javljaju se rjeđe.

U redovitim izvješćima prikazuju se stope prevalencije za 66 skupina prirodnih mana. Prikazuje se i broj registriranih slučajeva s obzirom na ishod trudnoće (živorođeni, mrtvorodođeni, pobačeni uz medicinsku indikaciju). Kao primjer, na Tablici 1. mogu se vidjeti ishodi trudnoća za pojedine skupine prirodnih mana za razdoblje od 1980.-1999. godine. Izvješća donose i grafičke prikaze trendova prevalencije od 1980. godine za pojedine skupine prirodnih mana (13). Slika 2. prikazuje kretanje prevalencije prirodnih mana za razdoblje 1980.-1999. Iz prikaza je vidljivo da postoji trend blagog porasta prirodnih nasljednih poremećaja kroz navedeno razdoblje, što se vjerojatno može pripisati njihovoj boljoj



Slika 2.
Prevalencija prirodnih mana u mreži europskih registara EUROCAT (1980.-1999.).

Figure 2
Prevalence of congenital anomalies in the European registry network EUROCAT (1980.-1999.).



Slika 3.
Prevalencija defekata neuralne cijevi u registru EUROCAT-a (1981.-2001.)

Figure 3
Prevalence of neural tube defects in the EUROCAT registry (1981-2001).

registraciji.

Registri prirodnih mana igraju vrlo značajnu ulogu i u istraživanju te praćenju okolišnih uzroka oštećenja kako bi se rano upozorilo na izloženost teratogenima. Pokazatelji takvih ekspozicija su klasteri, koje definiramo kao neuobičajena, stvarna ili opažena nakupljanja zdravstvenih događaja koji su grupirani u vremenu i prostoru te prijavljeni zdravstvenoj službi (14). Redovitim praćenjem incidencije pojedinih prirodnih mana moguće je otkriti takva nakupljanja, a analizom prikupljenih podataka može se odgovoriti na upite o utjecaju određenih čimbenika na njihovu pojavnost. Stoga registri prirodnih mana imaju veliko značenje u industrijskim i poljoprivrednim područjima, zonama odlaganja otpada te nakon nesreća i prirodnih katastrofa kao što su primjerice Černobil - 1986. godine, Magdeburg - 1996. godine (kada je u željezničkoj nesreći iz vagona iscurio izuzetno otrovan vinil-klorid), Belgija - 1999. godine (kada je otkrivena vrlo visoka koncentracija dioksina u hrani, posebno u piletini i jajima) (15-20).

Prilikom tumačenja uzroka pojave pojedinih klastera treba uzeti u obzir postojanje normalne fluktuacije incidencije u vremenu i prostoru te mogućih pogrešaka u definiranju populacije, vremenskog okvira ili izloženosti štetnim čimbenicima pa i same ispitivane mane ili poremećaja,

kao i promjene u dijagnostičkoj tehnologiji, što može stvoriti lažan dojam da se radi o nakupljanju malformacija u vremenu i prostoru, kao što je moguće i da ne dođe do prepoznavanja postojanja stvarnog nakupljanja (21-23). Prilikom ispitivanja uočenih nakupljanja i njihove povezanosti s vanjskim čimbenicima, za mane nepoznate etiologije potrebno je ispitati izloženost majki štetnim čimbenicima kroz duže vremensko razdoblje, najmanje mjesec dana prije začeća pa do poroda. Kod povezivanja određene prirodne mane sa izloženosti nepovoljnim čimbenicima okoline, bitno je odrediti i kontrolnu skupinu te usporediti prevalenciju izloženosti majki iz kontrolne skupine sa skupinom majki djece s prirodnim manom (21, 22).

Prirodne mane također bilježimo i kao indikatore za druge nepovoljne ishode trudnoća koji su povezani s izlaganjem teratogenima, kao što su spontani pobačaji ili smetnje u neurološkom razvoju i ponašanju, koji nisu tako pogodni za epidemiološko praćenje.

Neki teratogeni (npr. rubela, talidomid i retinoidna kiselina), a i monogenske i kromosomske bolesti uzrokuju određene sindromske obrasce zbog čega je važna sustavna evaluacija djece s multiplim anomalijama kao dodatak standardnom praćenju samo jednog oštećenja. Kod malformacijskih sindroma uvijek je prijeko potrebno

obratiti pažnju na mogućnost postojanja zajedničke etiologije za kojom treba tragati i koju treba pratiti (24-28).

Osim za istraživanja utjecaja okolišnih čimbenika, registrima se služi i za genetička istraživanja te istraživanja interakcije genetskih i okolišnih čimbenika, što pridonosi boljem razumijevanju etiologije prirodnih mana, a od izuzetne je važnosti za genetsko savjetovanje i prevenciju nasljednih poremećaja (29, 30).

Populacijski registri su posebno pogodni za evaluaciju zdravstvenih službi jer predstavljaju iskustvo čitave zajednice, a ne pojedinih specijalističkih jedinica kojima su obuhvaćene samo posebne skupine žena ili djece. Stoga rezultati bilježenja i praćenja prirodnih mana imaju značajnu ulogu pri planiranju zdravstvene zaštite. U primarnoj se prevenciji, primjerice, trajno evaluira učinkovitost primjene perikoncepcijske nadoknade folne kiseline pa je uočeno da je ova preventivna mjera dovela do postupnog pada prevalencije defekata neuralne cijevi u Europi (Slika 3.) (31-36).

Analizirani su, primjerice, i učinak cijepljenja protiv rubele na prevenciju kongenitalnog rubela sindroma i kontrola dijabetesa kod majki za vrijeme trudnoće (37). Djelotvornost sekundarne prevencije, kao što su prenatalna dijagnostika i prenatalni probir, te tercijarne prevencije u pedijatrijskim jedinicama i drugim službama, također se mogu pratiti putem podataka dobivenih registracijom. Registar može, primjerice, sakupiti podatke o udjelu slučajeva prirodnih mana dijagnosticiranih prenatalno, pozitivnih rezultata prenatalnog probira koji su potvrđeni kao stvarni slučajevi, te o udjelu prenatalno dijagnosticiranih oštećenja koji su završeni pobačajem, kao i druge informacije o metodama prenatalnog probira (38-42).

Zbog relativno male učestalosti pojedinih prirodnih mana, nužna je suradnja registara na internacionalnoj razini kako bi se udružili podaci, omogućila njihova usporedba, izmijenila iskustva te donijele zajedničke smjernice u rješavanju nekih javnozdravstvenih pitanja. Tako su, primjerice, donesene zajedničke smjernice za prevenciju

Tablica 2.

Pokrivenost europske populacije registrom EUROCAT-a.

Table 2

Coverage of European population by EUROCAT registry.

Država	Registar	Registar - broj poroda godišnje	Država - broj poroda godišnje	% pokrivene populacije
Country	Registry	Registry - annual births	Country - annual births	% of population covered
Austrija/Austria	Styria	10 800	75 800	14,2
Belgija/Belgium	Antwerp	17 700		
	Hainaut	12 800		
	Ukupno	30 500	116 900	26,1
Bugarska/Bulgaria	Sofia	10 200	68 200	15
Hrvatska/Croatia	Zagreb	5 700	47 500	12
Danska/Denmark	Odense	5 700	65 300	8,7
Finska/Finland		56 100	56 100	100
Francuska/France	Auvergne	13 000		
	Paris	38 500		
	Centralno-istočna Francuska/Central East of France	93 700		
	Strasbourg	13 800		
	Ukupno /Total	159 000	772 500	20,6

defekata neuralne cijevi ili u zbrinjavanju djece s pojedinim vrstama prirodnih mana u Europi (34, 43, 44).

EUROCAT i ICBDMs za sada su jedine međunarodne organizacije koje prikupljaju i izdaju podatke o prevalencijama prirodnih mana te provode suradna istraživanja kao što su primjerice projekt CDC (Strategija prevencije perikoncepcijskom nadoknadom folne kiseline), projekt MTHFR (Prevalencija 677CT alela 5,10 metilentetrahidrofolat reduktaza gena u novorođenčadi: geografske i etničke razlike te varijacije po spolu u međunarodnom istraživanju), CEORA (Procjena rizika povezanih s utjecajem okoliša i zanimanja), MADRE (Praćenje malformacija i izloženosti lijekovima), NEPHIRD (Network of Public Health Institutions on Rare Diseases - Mreža institucija javnog zdravstva za rijetke bolesti), SCPE (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe - Praćenje cerebralne paralize u Europi), PERISTAT (projekt koji financira Program Europske unije za nadzor zdravlja, a cilj je poboljšati postojeće izvore rutinski sakupljenih informacija o perinatalnom zdravlju), EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases - Europska organizacija

za rijetke bolesti), European Health Report (Europski izvještaj o zdravlju), WHO Genomic Resource Center (Centar za genomiku Svjetske zdravstvene organizacije), ORPHANET (baza za rijetke bolesti i njihovo liječenje lijekovima) te EUROSERSCAN (registar za evaluaciju prenatalne dijagnostike). Zajedničko djelovanje mreže ovih registara omogućava kvalitetu podataka i stvaranje svjetskog atlasa prirodnih mana (11, 12, 31, 46-56).

METODOLOGIJA MREŽE REGISTARA PRIRODNIH MANA

EUROCAT danas bilježi više od 1300000 poroda na godinu preko mreže registara iz 19 europskih zemalja. Mrežu registara koordinira centralni registar koji se nalazi u Newtownabbeyu (University of Ulster), Londonu (London School of Hygiene and Tropical Medicine) i Dublinu (Trinity College Dublin) (4). U centralnom se registru baze podataka skupljaju, provjeravaju, prate i uspoređuju te se provode istraživanja. Centralni registar osigurava i djelotvornu komunikaciju među članovima EUROCAT-a te

između EUROCAT-a i drugih organizacija.

EUROCAT trenutno broji 41 članicu (Styria - Austrija, Antwerp - Belgija, Hainaut-Namur - Belgija, Sofia - Bugarska, Zagreb - Hrvatska, Odense - Danska, Finska, Pariz - Francuska, Strasbourg - Francuska, Centralno-istočna Francuska, Auvergne - Francuska, Mainz - Njemačka, Saxony-Anhalt - Njemačka, Dublin - Irska, Galway - Irska, Mađarska, Cork and Kerry - Irska, Campania - Italija, Emilia Romagna - Italija, ISMAC - Italija, Sjeveroistočna Italija, Toscana - Italija, Malta, Sjeverna Nizozemska, Norveška, Poljska, Južni Portugal, Austrija - Španjolska, Barcelona - Španjolska, Baskija - Španjolska, Madrid (ECEMC) - Španjolska, Vaud - Švicarska, Švedska, Glasgow - UK, Merseyside & Cheshire - UK, Sjeverna regija - UK, North Thames - UK, Oxford - UK, Trent - UK, Wales (CARIS) - UK i Wessex - UK).

Standardizirana centralna baza podataka, koja se svake godine upotpunjuje, danas posjeduje informacije o više stotina tisuća slučajeva prirodnih mana u

Tablica 2.
Pokrivenost europske populacije registrom EUROCAT-a - nastavak

Table 2
Coverage of European population by EUROCAT registry - continued

Država	Registar	Registar - broj poroda godišnje	Država - broj poroda godišnje	% pokrivene populacije
Country	Registry	Registry - annual births	Country - annual births	% of population covered
Mađarska/Hungary		98 100	98 100	100
Njemačka/Germany	Mainz	3 300		
	Saxony-Anhalt	18 100		
	Ukupno/Total	21 400	743 500	2,9
Irska/Ireland	Cork i Kerry/Cork and Kerry	7 700		
	Dublin	22 000		
	Galway	2 700		
	Ukupno /Total	32 400	56 100	57,8
Italija/Italy	Campania	47 400		
	Emilia Romagna	24 800		
	Sjeveroistok/North East	54 400		
	Sicilija/Sicily	17 000		
	Toskana/Tuscany	26 600		
	Ukupno/Total	170 200	545 000	31,2

živorođenčadi, mrtvorodenčadi te trudnoćama prekinutim uz medicinsku indikaciju (4, 13). Najveći među registrima je poljski (197000 poroda na godinu), najmanji je Galway sa 2700 poroda na godinu, dok je srednja veličina registra oko 32000 poroda na godinu (Tablica 2.). Premda manji registri obično imaju bolji nadzor nad kvalitetom prikupljenih podataka, prednost većih je u veličini populacije, što je posebno važno u epidemiologiji relativno rijetkih poremećaja.

Punopravne članice svake godine šalju baze podataka o novootkrivenim slučajevima koje uključuju sljedeće: broj centra i lokalni identifikacijski broj, podatke o mjestu rođenja, datum rođenja, spol, je li posrijedi bila višeprodna trudnoća te koje je po redu dijete rođeno, broj malformirane djece kod višeprodne trudnoće, tip poroda (živorođenče, mrtvorodenče, spontani pobačaj ili inducirani pobačaj), porođajna masa i dužina, datum smrti, vrijeme preživljenja, kada je otkrivena prirođena mana (da li pri rođenju, poslije rođenja, prenatalno, prilikom pobačaja ili post mortem), podaci o prenatalnoj dijagnostici, patohistološkom nalazu,

kariotip; podatke o majci (datum rođenja, dob, podatci o prijašnjim trudnoćama, o načinu začeća, zanimanju, bolestima, izloženosti štetnim čimbenicima, uzimanju lijekova tijekom trudnoće itd.); podatke o ocu (dob, zanimanje i bolesti). Nadalje se bilježe prirođene mane (što detaljniji opis i šifriranje), za monogenske bolesti broj McKusickovog kataloga, način nasljeđivanja, konsangvinitet te prijašnji slučajevi prirođenih mana u obitelji (57).

U projektu EUROCAT-a u uporabi je sustav šifriranja prema British Pediatric Association Classification of Diseases, koji je proširen u odnosu na Međunarodnu klasifikaciju bolesti (IDC10) (4). Određeni su jedinstveni dijagnostički kriteriji prema kojima se prirođene mane pridružuju nekoj od skupina poremećaja. Za neke je mane u definiciju uključen i način dijagnoze (npr. za dijagnozu ventrikularnog septalnog defekta nije dovoljna auskultacija, već su potrebne osjetljivije dijagnostičke metode kao što je ehokardiografija, kateterizacija srca, operativni zahvat ili patohistološki pregled). Ne bilježi se 37 mana sa standardne liste minor anomalija, koje

su definirane kao neuobičajene anatomske značajke koje nemaju ozbiljne medicinske, niti kozmetske posljedice za bolesnika (4).

Statistička jedinica u registru EUROCAT-a je dijete ili plod koji nosi određenu anomaliju. Registrirana su samo djeca majki stalno nastanjenih na ispitivanom području. Bilježe se sva živorođena i mrtvorodena djeca, te pobačaji uz medicinsku indikaciju kod kojih je dijagnosticirana prirođena mana, što obuhvaća sve strukturne defekte (malformacije, deformacije, disrupcije, displazije) izolirane ili u sklopu sindroma, kromosomske abnormalnosti, monogene bolesti, uključujući i bolesti metabolizma te fetoembriopatije (4).

Osobni se podaci ne šalju u centralni registar, već se u komunikaciji s lokalnim registrima koristi identifikacijski broj, za razliku od šifri koje označavaju mjesto rođenja, no riječ je o dovoljno velikim skupinama da se pojedinačni slučaj ne može identificirati. Na lokalnoj se razini bilježe i ime i prezime kako bi se izbjeglo dvostruko registriranje, potvrdila i upotpunila dijagnoza te omogućilo praćenje

Tablica 2.
Pokrivenost europske populacije registrom EUROCAT-a - nastavak

Table 2
Coverage of European population by EUROCAT registry - continued

Država	Registar	Registar - broj poroda godišnje	Država - broj poroda godišnje	% pokrivene populacije
Country	Registry	Registry - annual births	Country - annual births	% of population covered
Malta		3 900	3 900	100
Nizozemska /Netherlands	Sjever/North	20 500	200 200	10,2
Norveška/Norway		57 000	57 000	100
Poljska/Poland		197 200	363 200	54,3
Portugal	Jug/South	18 200	114 800	15,9
Španjolska/Spain	Astuiras	6 700		
	Barcelona	12 300		
	Baskija/Basque Country	17 400		
	Madrid (ECEMC)	103 400		
	Ukupno/Total	139 800	407 400	34,3
Švedska		91 800	91 800	100
Švicarska /Switzerland	Vaud	7 300	73 600	9,9
UK	Glasgow	9 700		
	Merseyside	26 600		
	Sjeverna regija/Northern Region	29 100		
	North Thames	45 700		
	Oxford	5 300		
	Trent	62 000		
	Wales (CARIS)	31 400		
	Wessex	26 000		
	Ukupno/Total	235 800	669 000	35,2
Ukupno/Total		1 371 600	4 738 400	28,9

zahvaćene djece u okviru prospektivnih ili retrospektivnih istraživanja.

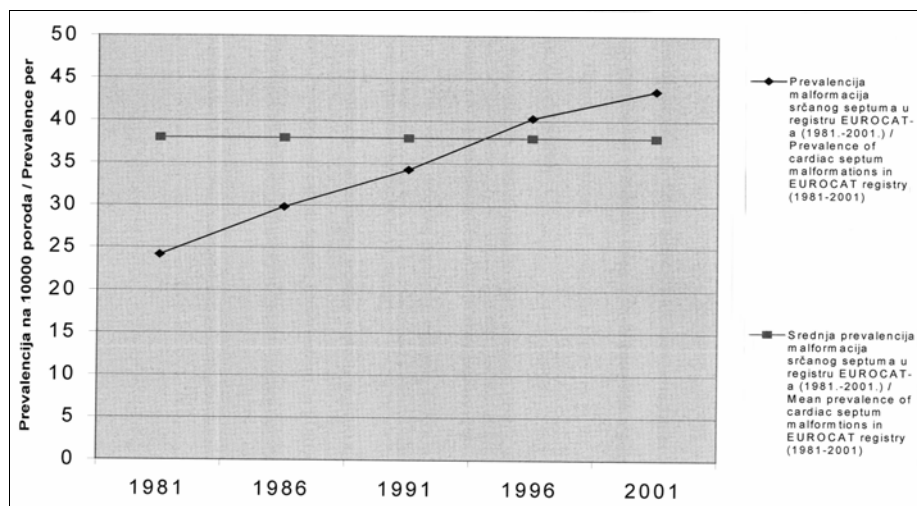
Pri traganju za relativno malim porastom incidencije događaja niske pojavnosti, poput rođenja djeteta s prirodnim manom, upotrebljavaju se samopojačavajuće statističke metode kao što su CUSUM i SETS. Dok se metoda CUSUM temelji na periodičnim (najčešće mjesečnim) analizama, pri čemu se izračunava kumulativni faktor koji proizlazi iz mjesečnog broja malformirane djece, metoda SETS mjeri razmake (vrijeme ili broj nezahvaćene novorođenčadi) između rođenja malformirane djece. Za praćenje incidencije u velikoj regiji ili cijeloj državi, kao što je slučaj u registru EUROCAT-a, pogodnija je metoda CUSUM (58). Za testiranje klastera

primjenjuje se analiza SCAN, kojom se procjenjuje je li neko vidljivo vremensko nakupljanje slučajno, a funkcionira na načelu pomičnog prozora određene širine koji, prilikom pomicanja po vremenskoj osi, uočava maksimalan broj slučajeva unutar prozora (23, 59).

Prilikom registracije prirodnih mana, informacije se prikupljaju aktivno, pa je poželjno osigurati dijagnostičko praćenje kroz duže razdoblje. Određene skupine mana po porodu se još i sad nedovoljno dijagnosticiraju jer nisu vidljive bez posebnih metoda probira, kao što je npr. ultrazvuk (60). Kod takvih se mana, međutim, bilježi kontinuiran porast prevalencije, što se može objasniti upravo sve širim uvođenjem osjetljivije dijagnostičke tehnologije (Slika 4.) (61).

Hrvatski registar godišnje obuhvaća oko 5700 porođaja na godinu, što čini oko 13% svih poroda u Hrvatskoj. Pokriva četiri regije, od kojih su dvije smještene u kontinentalnom (Varaždin i Koprivnica), a dvije u obalnom području (Rijeka i Pula). Kod bilježenja prirodnih mana koriste se sljedeći izvori: rezultati prenatalne dijagnostike, povijesti bolesti iz rodilišta, s neonatologije i pedijatrije, matična knjiga rođenih, izvještaji s obdukcija te rezultati citogenetske analize i konzultacija genetičara. Vrlo je važna aktivna provjera i stalna nadopuna podataka.

Iz regionalnih centara podaci se šalju u Referentni centar Ministarstva zdravstva za praćenje kongenitalnih anomalija u Klinici za dječje bolesti



Slika 4.
Prevalencija malformacija srčanog septuma u registru EUROCAT-a (1981.-2001.).

Figure 4
Prevalence of cardiac septum malformations in the EUROCAT registry (1981-2001)

Zagreb, gdje se provjeravaju i upotpunjuju te unose u poseban računalni program i šalju u centralni registar EUROCAT-a. Rezultati praćenja objavljuju se u redovitim izvješćima EUROCAT-a i drugim publikacijama (62-68).

Budući da prirodne mane pojedinačno imaju relativno malu stopu prevalencije, potrebno je pratiti velik broj poroda kako bi se statističkom obradom dobili što pouzdaniji podaci. S obzirom da danas većina regionalnih centara u Hrvatskoj ispunjava uvjete za relativno kvalitetno bilježenje prirodnih mana u rodilištima, trebalo bi planirati proširenje registra i na druge regije u okviru obaveznog bilježenja u rodilištima i primarnoj zdravstvenoj zaštiti, jer bi idealno bilo registriranjem obuhvatiti cijelu državu. Proširenjem na područje cijele Hrvatske pratilo bi se četrdeset do pedeset tisuća poroda na godinu te bi registar veličinom bio usporediv sa srednjima i većima u Europi. Time se ne bi samo povećala osjetljivost registra za pojedinačne prirodne mane, već bi se omogućilo njihovo praćenje u čitavoj zemlji, detekcija nakupljanja u vremenu i prostoru te evaluacija učinkovitosti zdravstvene zaštite djece i trudnica na državnoj razini, kao i usporedba kvalitete među pojedinim regijama. Rezultati takvog bilježenja činili bi čvrstu podlogu za određivanje smjernica

za razvoj i djelovanje zdravstvene zaštite u Hrvatskoj.

LITERATURA

1. Anonymous. Economic costs of birth defects and cerebral palsy-United States, 1992. MMWR Morb Mortal Wkly. Rep. 1995; 44: 694-9.
2. Švel I, Ligutić I, Beer Z, Modrušan-Mozetić Z, Czeisberger B. Incidencija kongenitalnih abnormalnosti i višeplođnih trudnoća u dva geografska područja SR Hrvatske. Arhiv ZMD 1983; 27: 101-13.
3. Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950. to 1994: an international perspective. J Epidemiol Community Health 2000; 54: 660-6.
4. www.eurocat.ulster.ac.uk
5. Ligutić I, Rister-Šokčević A, Strinović B. Neka zapažanja o stvaranju registra kongenitalnih malformacija i genetskih poremećaja u SR Hrvatskoj. Arhiv ZMD 1978; 22: 163-7.
6. Ligutić I, Švel I, Beer Z, Modrušan-Mozetić Z, Czeisberger B. Incidencija kongenitalnih anomalija u dva geografska područja SR Hrvatske-rezultati trogodišnjeg prospektivnog registriranja. Arhiv ZMD 1986; 30: 121-36.
7. Evropski registar kongenitalnih anomalija. EUROCAT. Arhiv ZMD 1989; 33: 169-281.
8. Ligutić I, Švel I, Beer Z, Modrušan-Mozetić Z, Czeisberger B, Capar M, Žužek A. Registriranje kongenitalnih anomalija u Hrvatskoj metodom EUROCAT od 1982. do 1987. godine. Arhiv ZMD 1989; 33: 169-82.
9. Žužek A, Capar M, Ligutić I, Švel I, Ražem M. Incidencija kongenitalnih anomalija na

području pet općina istarske regije. Arhiv ZMD 1989; 33: 247-64.

10. Ligutić I. Prijedlog za registriranje kongenitalnih anomalija na području SR Hrvatske u Zavodu za zaštitu majki i djece. Arhiv ZMD 1989; 33: 272-81.
11. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, Annual Report 2002. Roma: The international centre for birth defects, 2002.
12. www.icbd.org
13. Report 8: surveillance of congenital anomalies in Europe 1980.-1999. Newtownabbey: University of Ulster 2002.
14. www.cdc.gov
15. Vrijheid M, Dolk H, Armstrong B, Boschi G, Busby A, Jorgensen T, Pointer P, EUROHAZCON collaborative group. Hazard potential ranking of hazardous waste landfill sites and risk of congenital anomalies. Occup Environ Med 2002; 59: 768-76.
16. Dolk H, Vrijheid M, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F, Garne E, Nelen V, Robert E, Scott J, Stone D, Tenconi R. Risk of congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites in Europe: The EUROHAZCON Study. The Lancet 1998; 352: 423-7.
17. Vrijheid M, Dolk H, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F, Fazarine I, Garne E, Ide R, Nelen V, Robert E, Scott JE, Stone D, Tenconi R. Chromosomal congenital anomalies and residence near hazardous waste landfill sites. Lancet 2002; 359 (9303): 320-2.
18. EUROCAT Working Group. Preliminary evaluation of the impact of the Chernobyl radiological contamination on the frequency of central nervous system malformation in 18 regions of Europe. Paediatr Perinatal Epidemiology 1988; 2: 253-64.
19. Ligutić I, Beer Z, Modrušan M, Švel I. Incidencija kongenitalnih anomalija u dvije općine SR Hrvatske prije i nakon černobilske nuklearne nesreće. Liječn Vijesn 1989; 111: 317-25.
20. Lazjuk G, Verger P, Gagnière B, Kravchuk Zh, Zatssepina I, Robert-Gnansia E. The congenital anomalies registry in Belarus: a tool for assessing the public health impact of the Chernobyl accident. Reprod Toxicol 2003; 17: 659-66.
21. Williams LJ, Honein MA, Rasmussen SA. Methods for a public health response to birth defects clusters. Teratology 2002; 66: 50-8.
22. EUROCAT Report. Cluster assesment strategy for Europe. Proceeding of workshop held in Brussels, Eur J Epidemiol 1999; 15: 820.
23. Wallenstein S. A test for detection of clustering over time. Am J Epidemiol. 1980; 111: 367-72.
24. Ligutić I. Utjecaj epilepsije i antiepileptika na potomstvo/major malformacije i minor anomalije u djece od roditelja s epilepsijom. Arhiv ZMD 1984; 28: 211-30.

25. Teratology Society 1998 Public Affairs Committee Symposium: the new thalidomide era: dealing with the risks. *Teratology* 1999; 59: 120-3.
26. De la Mata I, De Wals P, Dolk H et al. Incidence of congenital rubella syndrome in 19 regions of Europe in 1980-86. *Eur J Epidemiol* 1989; 5: 106-9.
27. De Wals P, Bloch D, Calabro A, Calzolari E, Cornel MC, Johnson Z, Ligutić I, Nevin N, Pexieder I, Stoll C et al. Absence of association between holoprosencephaly and exposure to topical retinoids: results of the EUROCAT survey, *Paediatr Perinatal Epidemiol* 1991; 7: 724.
28. Petković I, Barišić I. Application of fluorescence in situ hybridisation (FISH) in the diagnosis of congenital abnormalities. 2nd European-American Intensive Course in Clinical and Forensic Genetics, Dubrovnik, Croatia, 2001. Book of Abstracts pp 122.
29. Vrijheid M, Armstrong B, Dolk H, van Tongeren M, Botting B. Risk of hypospadias in relation to maternal occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals. *Occup Environ Med* 2003; 60: 543-50.
30. Halliday J, Griffin O, Bankier A, Rose C, Riley M. Use of record linkage between a statewide genetics service and a birth defects/congenital malformations register to determine use of genetic counselling services. *Am J of Med Genet* 1997; 72: 3-10.
31. Anonimno. Neural tube defect surveillance and folic acid intervention-Texas-Mexico border, 1993-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49: 1-4.
32. EUROCAT Working Group. Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal diagnosis, 1980-1986.
33. Wilson RD, Davies G, Desilets V, Reid GJ, Summers A, Wyat P, Young D. Genetics Committee and Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25: 959-73.
34. EUROCAT. Special report: prevention of neural tube defects by periconceptional folic acid supplementation in Europe. Newtownabbey: University of Ulster, 2003.
35. De Walle HE, de Jong-van den Berg LT. Insufficient folic acid intake in the Netherlands: what about the future?. *Teratology* 2002; 66: 40-3.
36. Barišić I, Kos M, Gjergja R, Stipoljev F, Hafner T, Tokić V. Knowledge, attitude and practice of Croatian women regarding periconceptional folic acid intake-preliminary data. *Reproductive Toxicology* 2004; u tisku
37. Smithells RW. Monitoring birth defects: and seeking the causes. *World Health Forum* 1995; 16: 298-9.
38. Barišić I, Clementi M, Haeusler M, Gjergja-Matejić R, Stoll C and EUROSCAN study group. Evaluation of routine prenatal ultrasound detection of fetal gastrointestinal malformations: European multicentric study. *Ultrasound in Obstet and Gynecol* 2000, 16 Suppl 1: 61.
39. Barišić I, Clementi M, Häusler M, Gjergja R, Kern J, Stoll C. Evaluation of prenatal ultrasound diagnosis of fetal abdominal wall defects by 19 European registries. *Ultrasound in Obstet and Gynecol* 2001; 18: 309-17.
40. Garne E, Haeusler M, Barišić I, Gjergja R, Stoll C, Clementi M. Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 12: 329-33.
41. Haeusler MC, Berghold A, Barišić I, Clementi M, Stoll C and EUROSCAN Study Group. Prenatal ultrasonographic diagnosis of gastrointestinal obstruction: Results from 18 European congenital anomaly registries. *Prenatal Diagn* 2002; 22: 616-23.
42. Barišić I, Garne E, Clementi M, Haeusler M, Gjergja R, Stoll C, Žužek A, Vondraček N, Modrušan Mozetić Z and the EUROSCAN Study Group. Prenatal ultrasound diagnosis of congenital diaphragmatic hernia-associated malformations, chromosomal abnormalities and pregnancy outcome. *Paediatr Croat* 2002; 46: 49-52.
43. Anonymous. Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. *Pediatrics*. 2000; 106: 138-42.
44. Irgens LM. The Medical Birth Registry of Norway. Epidemiological research and surveillance throughout 30 years. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 435-9.
45. Botto LD, Yang Q. 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HUGE review. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 862-77.
46. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P, contributors to the MADRE database. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 968-70.
47. Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Comel MC, De Vigan C, Lancaster PA, Merlob P, Sumiyoshi Y, Zampino G, Renzi C, Rosano A, Mastroiacovo P. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia* 2000; 41: 1436-43.
48. www.iss.it
49. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 816-24.
50. Zeitlin J, Wildman K, Breart G, Alexander S, Barros H, Blondel B, Buitendijk S, Gissler M, Macfarlane A, PERISTAT Scientific Advisory Committee. PERISTAT: indicators for monitoring and evaluating perinatal health in Europe. *Eur J Public Health* 2003; 13: 29-37.
51. Zeitlin J, Wildman K, Breart G. Perinatal health indicators for Europe: and introduction to the PERISTAT project. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111: 1-4.
52. Zeitlin J, Wildman K, Breart G, Alexander S, Barros H, Blondel B, Buitendijk S, Gissler M, Macfarlane A. Selecting an indicator set form monitoring and evaluating perinatal health in Europe: criteria, methods and results form the PERISTAT project. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111: 5-14.
53. www.eurordis.org
54. www.who.dk
55. www.orpha.net
56. ICBDMs/EUROCAT. World atlas of birth defects II. World Health Organization, 2002.
57. EUROCAT Guide 1.2-Instructions for the Registration of Congenital Anomalies. Newtownabbey: University of Ulster, 2002.
58. Chen R, McDowall M, Terzian E, Weatherall J. EUROCAT guide to monitoring methods for malformation registers. Bruxelles: Josephine AC Weatherall, 1983.
59. Wallenstein S, Neff N. An approximation for the distribution of the scan statistic. *Stat Med* 1987; 6: 197-207.
60. Honein MA, Paulozzi LJ. Birth defects surveillance: assessing the "gold standard". *Am J Public Health* 1999; 89: 1238-40.
61. Grech V. Trends in presentation of congenital heart disease in a population-based study in Malta. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 881-7.
62. Ligutić I, Beer Z, Modrušan Z, Capar M, Dolk H, Švel I, Žužek A, Barišić I. High incidence rate of Down syndrome livebirths to younger mothers in EUROCAT Registry 21 Zagreb. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 724.
63. Ligutić I, Barišić I, Dolk H, Beer Z, Modrušan-Mozetić Z, Capar M, Žužek A, Stanojević M, Švel I. Incidence of Down's syndrome in two regions of Croatia-clustering in time and space? *Paediatr Croat* 1993; 37: 129-34.
64. Ligutić I, Barišić I, Švel I, Dolk H, Beer Z, Modrušan-Mozetić Z, Capar M, Žužek A. A high rate of Down's syndrome in two regions of Croatia. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 1994; 8: 120-2.
65. Ligutić I, Barišić I, Kapitanović H, Beer Z, Modrušan-Mozetić Z, Capar M, Žužek A, Stanojević M, Švel I, Hiršl-Hečej V. Jedanaestogodišnje registriranje kongenitalnih anomalija u Hrvatskoj u sklopu međunarodnog projekta EUROCAT. *Liječ. Vjesn.* 1997; 119: 47-53.
66. Barišić I, Ligutić I, Gjergja R, Beer Z, Modrušan Mozetić Z, Žužek A, Vondraček N. Epidemiological surveillance of congenital anomalies in north-western Croatia. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 177.

67. Tokić V, Barišić I. Epidemiological surveillance of oral clefts in North-Western Croatia during 1983.-2000. period. Eur J Hum Genet 2003; 11: 246.
68. Barišić I, Tokić V, Beer Z, Moduršan-Mozetič Z, Žužek A, Vondraček N, Milevoj-Ražem M, Mršić Toth M, Ligutić I. Desetogodišnje epidemiološko praćenje kongenitalnih anomalija u sjeverozapadnoj Hrvatskoj. Paediatr Croat 2003; 47: 181-8.

Summary

EUROCAT - THE IMPORTANCE OF BIRTH DEFECT EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE

I. Barišić, V. Tokić, G. Petković, Z. Modrušan-Mozetič, Z. Beer, A. Žužek, N. Vondraček, M. Milevoj-Ražem, M. Mršić Toth, I. Ligutić

The establishment of congenital anomaly registries in the world and in Croatia has taken place due to the raised awareness of the contribution of the congenital anomalies in the infant morbidity and mortality structure, and of the benefit of the epidemiological research in the field of birth defects in the last decades. ICBOMS was founded at the worldwide level, while EUROCAT, with specified aims and standardized methodology, was established at the European level. The EUROCAT registry collects information on congenital anomalies and enables research, facilitates early identification of teratogene exposure and congenital malformation clusters, contributes to the prenatal screening evaluation, and encourages the expansion of the high quality network of rare genetic disorder surveillance registries. The Croatian registry, with the centre in the Referral Centre of the Ministry of Health for Surveillance of Birth Defects in the Republic of Croatia at the Children's University Hospital Zagreb, has been functioning since 1983 as a member of the EUROCAT project. The surveillance at the moment includes four Croatian regions - Varaždin, Rijeka, Pula and Koprivnica, and extension of the registry to the whole country would enable the high quality evaluation of the effectiveness of the public health programmes, and significant improvement in the planning our population health care quality and control.

Descriptors: CONGENITAL MALFORMATION, EPIDEMIOLOGY, BIRTH DEFECTS