

## POPULACIONO-GENETIČKA ANALIZA HROMOZOMOPATIJA U UZORKU NOVOROĐENČADI TUZLANSKOG KANTONA (BOSNA I HERCEGOVINA)

Aldijana Avdić\*✉, Rifet Terzić\*, Amela Karić\*, Amela Hercegovac\*,  
Samra Međedović\*\*, Lejla Riđanović\*\*, Mustafa Bačinović\*\*\*,  
Selma Bačinović\*\*\*\*, Dražena Hadžibeganović\*

### Sažetak

Populaciono-genetička analiza hromozomopatija kod novorođenčadi Tuzlanskog kantona ima ogroman fundamentalni i praktični značaj u procjeni genetičkog opterećenja populacije.

Cilj ovog rada bio je utvrditi frekvenciju hromozomopatija u uzorku novorođenčadi Tuzlanskog kantona, distribuciju posmatranih hromozomopatija prema spolnoj pripadnosti novorođenčeta, frekvenciju posmatranih anomalija u odnosu na zavičajnu pripadnost novorođenčeta, distribuciju posmatranih anomalija prema glavnim krvnim grupama ABO i Rh sistema, distribuciju prema starosnoj dobi majke, odnos između redoslijeda rađanja i frekvencije posmatranih anomalija, relaciju između maritalne distance i frekvencije posmatranih anomalija.

Istraživanje je sprovedeno na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog kliničkog centra u Tuzli u periodu od 01.01.2007. do 31.12.2010. godine. Analizom medicinske dokumentacije 17223 novorođenčadi utvrđena je učestalost Downovog sindroma od 0,116% te Edwardsovog sindroma od 0,006%. Najveće frekvencije za obje anomalije registrovane su u poduzorku nedonesene novorođenčadi. Najviše djece (0,209%) s Downovim sindromom rađale su majke starosne dobi do 20 godina, a sa Edwardsovim sindromom (0,093%) majke starosne dobi preko 35 godina.

**Ključne riječi:** *hromozomopatije, novorođenče, Tuzlanski kanton*

---

## POPULATION-GENETICAL ANALYSIS OF CHROMOSOMAL ANOMALIES IN A SAMPLE OF NEWBORNS OF TUZLA CANTON (BOSNIA AND HERZEGOVINA)

### Abstract

Population-genetical analysis of chromosomal anomalies in newborns of Tuzla Canton has a huge fundamental and practical importance in the evaluation of population's genetic load.

---

\* Odsjek za biologiju, Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Tuzli, BiH

\*\* Odsjek za biologiju, Nastavnički fakultet, Univerzitet „Džemal Bijedić“, Mostar

\*\*\* Gimnazija „Ismet Mujezinović“ Tuzla

\*\*\*\* Gimnazija „Meša Selimović“ Tuzla

✉ e-mail: aldirjana.tursunovic@untz.ba

The aim of this study was to determine the frequency of chromosomal anomalies in a sample of newborns of Tuzla Canton, distribution of observed chromosomal anomalies according to gender of a newborn, the frequency of observed anomalies in relation to indigenous affiliation of the newborn, distribution of observed anomalies according to major blood groups of ABO and Rh systems, distribution by age of a mother, relationship between birth order and frequency of observed anomalies, relation between marital distance and the frequency of observed anomalies.

The research was conducted at the Department of Gynaecology and Obstetrics of University Clinical Center in Tuzla in the period from 01.01.2007. to 31.12.2010. By analyzing medical records of 17223 newborns, the incidence of Down syndrome of 0.116% and Edwards' syndrome of 0.006% has been determined. Highest number of children (0.209%) with Down syndrome was born by mothers under the age of 20 and with Edwards syndrome (0.093%) mothers aged over 35.

**Key words:** *chromosomal anomalies, newborn, Tuzla Canton*

---

## UVOD

Kongenitalne anomalije sa hromozomskim aberacijama mogu nastati zbog promjene u broju ili strukturi somatskih ili polnih hromozoma. Najčešće su trisomija 21 (Downov sindrom-DS), trisomija 18 (Edwardsov sindrom-ES), trisomija 13 (Patau sindrom), monosomija X (Turnerov sindrom) i Robertsonova translokacija (Tomašević, 2003).

Jerome Lejeune je 1959. godine otkrio da je trisomija 21. hromozoma uzrok DS sindroma (Lejeune, 1963). Kliničku sliku prvi je put opisao Lagdon Down 1866. godine. Pored karakteristične kraniofacijalne dismorfije i mentalne retardacije, osobe koje boluju od DS-a često imaju urođene srčane mane (40%) i malformacije unutarnjih organa, najčešće bubrega i crijeva (12%). Nerijetko boluju i od akutne mijeloidne leukemije, Hirschsprungove bolesti kao i bolesti štitnjače, te imaju smanjenu otpornost prema infekcijama (Cuckle, 2005; Antonarakis i Epstein, 2006). Geni odgovorni za fenotipske karakteristike DS-a nalaze se upravo na 21. hromozomu. Većina gena smještena je u području 21q22.1-22.3 u tzv. Down sindrom kritičnoj regiji (engl. Down syndrome critical region – DSCR) (Roper i Reeves, 2006; Pritchard, Reeves, Dierssen, Patterson, Gardiner, 2008; Korbel i sar., 2009; Lyle i sar., 2009).

Trisomiju 18 prvi puta je opisao Edwards sa saradnicima 1960. godine, pa se po njemu ova trisomija naziva Edwardsov sindrom (Đuričić, 1991: 206). Javlja se sa incidencom između 1 na 5.000 i 1 na 7.000 živorođene djece (Đuričić i sar., 2007: 329). U kariogramu je prisutan jedan prekobrojni hromozom (47,XY,+18, 47,XX,+18) koji spada u grupu E. ES je rijetka autozomna hromozomska numerička aberacija, praćena mentalnom retardacijom i morfološkim promjenama ploda koje se prenatalnim ultrazvučnim pregledima mogu otkriti. Kongenitalne anomalije ploda (KA) mogu se otkriti redovnim ultrazvučnim pregledima trudnice i biohemijskim

testovima, ali dijagnoza hromozomskih aberacija ploda potvrđuje se isključivo prenatalnim citogenetskim ispitivanjem (Kolarski i sar., 2009).

## **CILJ RADA**

S obzirom na činjenicu da je registrovana učestalost kongenitalnih anomalija u evidentnom porastu i da mnoge od njih predstavljaju ozbiljan medicinski i socijalni problem, cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost posmatranih hromozomopatija u uzorku novorođenčadi Tuzlanskog kantona (TK) i njihovu uzročno-posljedičnu vezu u odnosu na zavičajnu i spolnu pripadnost novorođenčeta, glavne krvne grupe ABO i Rh sistem, starost majke, redoslijed rađanja i martalne distance.

## **MATERIJAL I METODE**

Rezultati ovog rada baziraju se na retrospektivnoj analizi uzorka od 17223 novorođenčadi (8958 muških i 8264 ženskih). Rođeno je i jedno novorođenče nediferenciranog spola, ali ono nije uključeno u statističku obradu podataka zbog podjele novorođenčadi u poduzorke po spolu, te se statistička analiza zasniva na uzorku od 17222, od čega 15946 donesene i 1276 nedonesene novorođenčadi Tuzlanskog kantona rođene u periodu 01.01.2007–31.12.2010. godine. Podaci se odnose na novorođenčad rođenu na Univerzitetsko kliničkom centru u Tuzli. U poduzorku nedonesene novorođenčadi rođeno je 670 muških i 606 ženskih, a u poduzorku donesene novorođenčadi 8288 muških i 7658 ženskih. Podaci su prikupljeni na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetsko kliničkog centra u Tuzli. Za namjenski formiranu bazu podataka, podaci su prikupljeni iz historija bolesti porodilja i novorođenčadi. Za svako novorođenče prikupljeni komplet podataka sadržavao je sljedeće komponente: pol novorođenčeta, godinu rođenja, tjelesnu dužinu i masu, redoslijed rađanja, krvnu grupu i Rh faktor, te podatke o roditeljima – starost majke, migracijsku mobilnost, zavičajnu pripadnost majke, ličnu i porodičnu anamnezu majke. Posmatrane hromozomopatije su registrovane prvim pedijatrijskim pregledom novorođenčeta ili na osnovu kliničkog ili ultrazvučnog nalaza, te kompjuterizirane tomografije i kariotipa. Raspoloživi podaci su sistematizirani prema zavičajnoj pripadnosti novorođenčeta, odnosno proučena je subregionalna distribucija posmatranih anomalija (iz svih 13 općina Tuzlanskog kantona) na osnovu „statusa“ i spola, starosti majke, redoslijeda rađanja, krvnih grupa ABO i Rh sistema te pripadnosti kategoriji donesene ili nedonesene novorođenčadi. Maritalna distanca izražena je kao prostorna udaljenost (u kilometrima) između mjesta rođenja oca i majke. Procjenjivana je pomoću geografskih karti 1:300 000 i odgovarajućih razmjernika. Kategorija posmatranih distanci izvršena je prema standardnim kriterijima: 0 km, 1–20 km, 21–40 km, 41–60 km, 61–80 km, 81–100 km, 101–150 km, 151–200 km, 201–250 km, 251–300 km, preko 300 km. Obrada podataka izvršena je u računarskom sistemu SPSS® Statistics 17.0 i Statistica 8.0 StatSoft Inc. Formirana je namjenska baza podataka (program i ulazni podaci) u Microsoft Excelu 2010, a zatim su podvrgnuti standardnoj statističkoj obradi (Garrett, 1962).

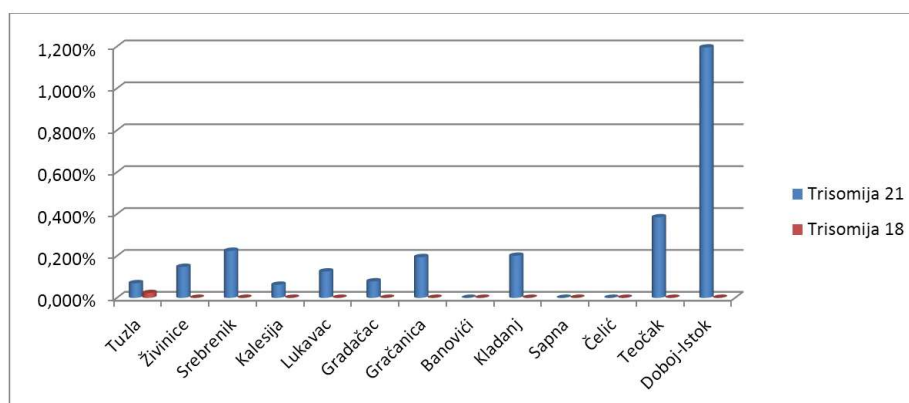
## REZULTATI

U periodu 01.01.2007–31.12.2010. godine na području TK-a rođeno je ( $N = 17223$ ) novorođenčadi. Na osnovu prvog pedijatrijskog pregleda u ukupnom uzorku novorođenčadi TK-a zabilježena je relativna frekvencija od 0,116% za DS i 0,006% za ES (tabela 1). Analizom distribucije posmatranih anomalija prema spolu u ukupnom uzorku novorođenčadi TK-a za DS, veća frekvencija zabilježena je kod novorođenčadi muškog spola (0,122%), dok je za ES veća frekvencija zabilježena kod novorođenčadi ženskog spola (0,012%) (tabela 1).

**Tabela 1.** Relativna učestalost (%) posmatranih hromozomopatija u ukupnom uzorku i poduzorcima novorođenčadi Tuzlanskog kantona (Bosna i Hercegovina)

Anomalija	Nedonesena novorođenčad		Donesena novorođenčad		Ukupni uzorak novorođenčadi TK-a po spolu (M/Z)		Ukupni uzorak novorođenčadi TK-a (donesena i nedonesena novorođenčad)		Ukupno
	M	Z	M	Z	M	Z	nedonesena	donesena	
	670	606	8288	7658	8958	8264	1276	15946	17222
Trisomija 21 (Downov sindrom)	0,447	0,495	0,096	0,078	0,122	0,108	0,470	0,087	0,116
Trisomija 18 (Edwarsov sindrom)	0,000	0,165	0,000	0,000	0,000	0,012	0,078	0,000	0,006

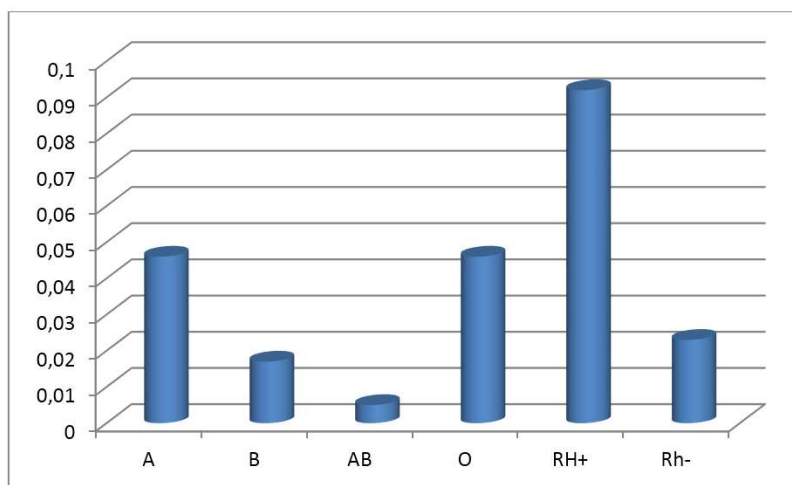
Posmatranjem prostorno-geografske distribucije učestalosti hromozomopatija u ukupnom uzorku novorođenčadi TK-a prema zavičajnoj pripadnosti novorođenčeta, maksimalna učestalost (1,195%) registrovana je kod novorođenčadi općine Doboj-Istok, dok u općinama Banovići, Sapna i Čelić nisu zabilježene posmatrane anomalije (grafikon 1). Prostorno-geografski gledano, zapažamo da u općini Doboj-Istok imamo znatno veću frekvenciju DS sindroma u odnosu na ostale općine (grafikon 1). Trisomija 18 registrovana je samo u općini Tuzla kod novorođenčeta ženskog spola (grafikon 1).



**Grafikon 1.** Distribucija posmatranih hromozomopatija (%) u odnosu na zavičajnu pripadnost novorođenčeta u ukupnom uzorku novorođenčadi Tuzlanskog kantona (Bosna i Hercegovina)

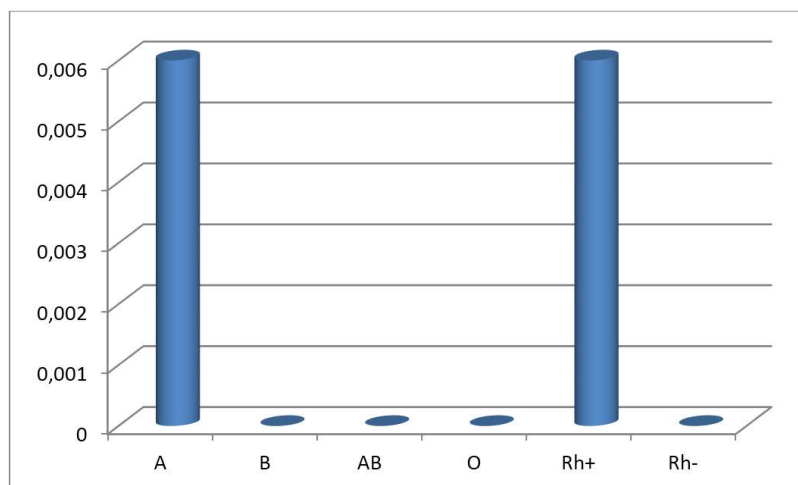
Analiza distribucije anomalija po osnovnim krvnim grupama ABO sistema pokazala je da najviše djece s DS sindromom ima krvnu grupu A (0,046%) i krvnu grupu

O (0,046%), dok je najmanja frekvencija zabilježena za krvnu grupu AB (0,005%) (grafikon 2). Kada je u pitanju Rh faktor 0,092% djece s DS je Rh +, a 0,023% Rh- (grafikon 2).



**Grafikon 2.** Relativna učestalost (%) Down sindroma na osnovu ABO i Rh sistema krvnih grupa u ukupnom uzorku novorođenčadi Tuzlanskog kantona (Bosna i Hercegovina)

Za trisomiju 18 registrovao je samo jedno novorođenče krvne grupe A (0,006%) i Rh + je (0,006%) (grafikon 3).



**Grafikon 3.** Relativna učestalost (%) Edwardsovog sindroma na osnovu ABO i Rh sistema krvnih grupa u ukupnom uzorku novorođenčadi Tuzlanskog kantona (Bosna i Hercegovina)

Najviše djece s DS rodile su majke do 20 godina starosti (0,209%) i majke preko 35 godina starosti (0,187%), dok su najviše djece s ES rodile majke preko 35 godina starosti (0,093%) (tabela 2).

Analizom distribucije hromozomopatija po godinama (01.01.2007–31.12.2010. godine), najveća frekvencija zabilježena je 2008. godine (0,040%), a najmanja frek-

vencija zabilježena je 2007. godine (0,017%). Relativna frekvencija registrovanih anomalija tokom 2009. godine iznosila je 0,029%, a 2010. godine 0,035%.

**Tabela 2.** Relativna učestalost (%) i rezultati t-testa za posmatrane anomalije na osnovu starosti majke u ukupnom uzorku novorođenčadi Tuzlanskog kantona (Bosna i Hercegovina)

Anomalija	Ukupan uzorak novorođenčadi TK-a				Ukupan uzorak novorođenčadi TK-a					
	Starosne grupe majki				Usporedba po starosnim grupama majke					
	do 20 N = 1914	21-29 N = 9666	30-35 N = 4572	preko 35 N = 1070	do 20-21-35		do 20 - preko 35		21-35 - preko 35	
				t	p	t	p	t	p	
Trisomija 21 (Downov sindrom)	0,209%	0,072%	0,153%	0,187%	1,36234	0,17311	0,12907	0,89731	0,86488	0,38712
Trisomija 18 (Edwardsov sindrom)	0,000%	0,000%	0,000%	0,093%	-	-	1,33768	0,18110	3,64793	0,00027

Distribucija posmatranih anomalija na osnovu reda rođenja kod donesene novorođenčadi muškog i ženskog spola pokazala je da je najveći broj djece s anomalijama rođen tokom prvog poroda, dok je kod nedonesene novorođenčadi oba spola najveći broj djece s anomalijama rođen tokom drugog poroda.

Na osnovu analize distribucije anomalija po kategorijama maritalne distance, utvrđeno je da se najveći broj posmatranih anomalija javlja u kategoriji „nulte“ maritalne distance („0“ km). U ovoj kategoriji registrovano je 11 novorođenčadi aficiranih s DS i jedno novorođenče aficirano s ES. U kategoriji maritalne distance 1–21 km zabilježeno je dvoje novorođenčadi aficiranih s DS, u kategoriji 21–40 km registrovano je četvero novorođenčadi s DS, a u kategoriji 61–80 km registrovano je troje novorođenčadi aficiranih s DS. U ostalim kategorijama maritalne distance nisu registrovane posmatrane hromozomopatije.

## DISKUSIJA

Ranija istraživanja distribucije trisomije 21 na području TK-a utvrdila su relativnu frekvenciju istog od 0,125% (Hasanhodžić, 2002) i 0,177% (Skokić i Nevačinović, 2007). Do sličnih rezultata došli su Terzić, Širanović i Hasanhodžić (2008), kada je utvrđena relativna frekvencija od 0,132%. Istraživanjem učestalosti DS-a kod novorođenčadi TK-a Beganović (2010) je registrovao frekvenciju od 0,12%. Takasande, Vilhekar, Chaturvedi i Jain (2010) su kod novorođenčadi Centralne Indije registrovali relativnu učestalost za DS od 0,043%. Muga, Mumah i Juma (2009) su istraživanjem kongenitalnih anomalija kod novorođenčadi u Keniju registrovali relativnu frekvenciju za trisomiju 21 od 0,082%. Gillani, Kazmi, Najeeb, Hussain i Raza (2011) zabilježili su kod novorođenčadi u Pakistanu relativnu frekvenciju za trisomiju 21 od 0,36%. Za trisomiju 21 u periodu koji obuhvata ovo istraživanje utvrdili smo relativnu frekvenciju od 0,116%. Komparacijom naših podataka s podacima do kojih su došli drugi autori možemo zaključiti da se rezultati našeg istraživanja nalaze u opsegu variranja vrijednosti ovog parametra u ranije istraživanim populacijama.

Izučavanjem frekvencije trisomije 18 kod novorođenčadi TK-a registrovali smo relativnu frekvenciju od 0,006%. Muga i sar. (2009) su istraživanjem kongenitalnih anomalija kod novorođenčadi u Keniji registrovali relativnu frekvenciju za trisomiju

18 od 0,04%. Gillani i sar. (2011) zabilježili su kod novorođenčadi u Pakistanu relativnu frekvenciju za trisomiju 18 od 0,04%. Beganović (2010) je ispitivanjem hromosomopatija kod novorođenčadi s područja TK-a registrovao frekvenciju za trisomiju 18 od 0,01%. Komparacijom naših podataka o učestalosti trisomije 18 kod novorođenčadi s području TK-a s dostupnim podacima iz literature, možemo konstatovati da je ona manja u odnosu na dosadašnja istraživanja.

Analizom distribucije posmatranih hromozomopatija po spolnoj pripadnosti za DS, veće frekvencije su zabilježene kod muške u odnosu na žensku novorođenčad, a dok je ES zabilježen samo kod novorođenčeta ženskog spola. Do sličnih rezultata su došli i Terzić i sar. (2008), pri čemu su utvrdili prevalencu DS kod muške u odnosu na novorođenčad ženskog spola na području TK-a (1,39:1), kao i Hasanhodžić (2002) 1,15:1 u korist novorođenčadi muškog spola.

Povezanost između starosne dobi majke i trisomije 21 desetljećima je jedno od važnijih pitanja u medicinskoj genetici. Brojnim hipotezama nastoji se objasniti utjecaj godina majke na pojavu trisomije 21. Jedna od najcitiranijih hipoteza zagovara stav da žene iste hronološke dobi imaju različite biološke godine te da frekvencija trisomičnih trudnoća ovisi upravo o biološkim godinama žene. Istraživanja funkcije jajnika (hormoni, diobeno vreteno, mitohondriji) podupiru teoriju o preranom starenju reproduktivnog sistema žene i povećanom riziku za nerazdvajanje hromozoma (Kline i Levin, 1992; Montfrans, Dorland, Oosterhuis, Vugt, Rekeras-Mombarg i Lambalk, 1999; Kline, Kinney, Levin i Warburton, 2000; Warburton, 2005). Empirijski je poznato da se hromozomopatije češće javljaju kod starijih majki. Singh i Ravinder (2009) istraživanjem kongenitalnih anomalija u Indiji konstatovali su da se anomalije najčešće javljaju kod potomstva majki > 20 godina (4,93%) i < 35 godina (9,01%). Terzić i sar. (2008) istraživanjem učestalosti hromozomopatija kod novorođenčadi na području TK-a utvrdili su da se starosna dob majki koje su rađale djecu s DS kretala od 17 do 42 godine, prosječno 28,12 godina, što se razlikuje od rezultata Jyothy i sar. (2001) koji navode srednju dob majki od 30,34 godine starosti. Zergollern i sar. (1994: 94) navode da je srednja dob majki koje najčešće rađaju djecu s DS 34,4 godine starosti. Prema najnovijim podacima EUROCAT mreže registara za epidemiologijsko praćenje kongenitalnih anomalija u Evropi, prevalencija DS-a iznosi 1/1000 živorođene djece i u gotovo 50% slučajeva majke djece rođene s DS-om stare su 35 i više godina (Khoshnood, Greenlees, Loane i Dolk, 2011). U zemljama gdje zakonom nije dozvoljen prekid trudnoće zbog fetalnih abnormalnosti, kao što su npr. Irska, Malta i Poljska, prevalencija DS-a je vrlo visoka i iznosi oko 2/1000 živorođenih (Khoshnood i sar., 2011). Komparacijom naših podataka s gore navedenim istraživanjima, možemo zaključiti da se frekvencije našeg istraživanja u odnosu na starosne kategorije majki koje su rađale djecu s DS i ES nalaze u opsegu variranja vrijednosti ovog parametra u ranije istraživanim populacijama.

Taksande i sar. (2010) su istraživanjem u Centralnoj Indiji konstatovali da je najveća učestalost kongenitalnih anomalija kod višerodki. Ovim istraživanjem utvrđen je i utjecaj brakova u krvnom srodstvu te majki oboljelih od dijabetesa na povećanje frekvencije kongenitalnih anomalija. Naši rezultati pokazali su da se najveći broj hromozomopatija javlja u prvoj i drugoj trudnoći, što možemo dovesti u vezu

s činjenicom da je većina novorođenčadi koja su obuhvaćena ovim istraživanjem rođena prvim i drugim porodom.

Analizom distribucije posmatranih hromozomopatija po godinama (01.01.2007–31.12.2010. godine) nisu zabilježene signifikantne razlike u njihovoj frekvenciji  $p > 0,05$ .

Dobijeni podaci o maritalnoj distanci poslužili su za analizu eventualnog utjecaja propagacijske pokretljivosti na učestalost ispitivanih anomalija. Najviše djece s hromozomopatijama rođeno je u kategoriji „nulte“ maritalne distance. Signifikantne razlike po ukupnoj frekvenciji posmatranih hromozomopatija najčešće se javljaju u komparaciji ostalih kategorija distance s maritalnom distancom 0 km, što na svojevrsan način potvrđuje rezultate do kojih su došli drugi autori koji su konstatovali da učestalost mnogih patoloških i normalnih varijanti različitih kvalitativnih nasljednih svojstava u populaciji uveliko zavisi od stepena zatvorenosti propagacijskog sistema. Posebno je zanimljiv nalaz proučavanja distribucije kongenitalnih anomalija po kategorijama maritalne distance novorođenčadi banjalučke regije, gdje se također većina posmatranih anomalija javlja u kategoriji maritalne distance „0“ km, a u kategorijama od 251 do 300 km i preko 300 km javlja se mali broj anomalija (Hadžiselimović i Terzić, 1986).

## ZAKLJUČAK

U analiziranom uzorku ( $N = 17223$ ) registrovano je 21 novorođenče aficirano s posmatranim hromozomopatijama.

Izučavanjem subregionalne distribucije u pojavljivanju trisomije 21 zabilježili smo statistički značajne razlike u ispoljavanju ove anomalije između općine Doboj Istok s općinama Tuzla, Živinice, Kalesija, Lukavac, Grdačac i Banovići, a nešto manje razlike sa općinama Srebrenik, Gračanica, Sapna i Čelić,  $p < 0,05$ . Trisomija 18 registrovana je samo u općini Tuzla i u njenoj subregionalnoj distribuciji nisu zabilježene statistički značajne razlike ( $p > 0,05$ ).

Analizom distribucije posmatranih hromozomopatija po spolu u ukupnom uzorku novorođenčadi TK-a nisu zabilježene signifikantne razlike ( $p > 0,05$ ).

Analizom distribucije posmatranih hromozomopatija prema starosti majke utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike u ispoljavanju ES-a usporedbom starosnih grupa 21–35 godina i grupe preko 35 godina starosti ( $p < 0,05$ ).

Na osnovu analize hromozomopatija po kategorijama maritalne distance, može se zaključiti da je ona najveća u kategoriji nulte („0“ km) maritalne distance. Signifikantne razlike po ukupnoj frekvenciji posmatranih hromozomopatija registrovane su komparacijom „0“ maritalne distance s ostalim kategorijama ( $p < 0,05$ ).

Podaci dobijeni ovim istraživanjem predstavljaju naučni doprinos u popunjavanju mozaika informacija o učestalosti i rasprostranjenosti najčešćih hromozomopatija na području Tuzlanskog kantona. Isti mogu poslužiti kao polazna osnova za dalja istraživanja koja bi mogla dati i nova saznanja o faktorima koji utječu na učestalost hromozomopatija te uspostavljanje baze podataka za formiranje genetičkih savjetovališta.

**LITERATURA**

- Antonarakis, S. E. i Epstein, C. J. (2006). The challenge of Down syndrome. *Trends in Molecular Medicine*, 12: 473–479.
- Beganović, A. (2010). *Učestalost hromosomopatija u populaciji novorođenčadi Tuzlanskog kantona u periodu od 2008. do 2009. godine* (Diplomski rad). Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Tuzli.
- Cuckle, H. S. (2005). Primary prevention of Down's syndrome. *International Journal of Medicinal Sciences*, 2(3): 93–99.
- Đuričić, E. (1991). *Medicinska biologija*. II izdanje. Sarajevo: IDP udžbenici, priručnici i didaktička sredstva Sarajevo.
- Đuričić, E., Terzić, R., Kapović, M. i Peterlin, B. (2007). *Biologija sa humanom genetikom*. II izdanje. Sarajevo: Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu.
- Garrett, H. E. (1962). *Elementarna statistika*. Psihološki bilten (specijalno izdanje). Beograd.
- Gillani, S., Kazmi, N. H., Najeeb, S., Hussain, S. i Raza, A. (2011). Frequencies of congenital anomalies among newborns admitted in nursery of ayub teaching hospital Abbottabad, Pakistan. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 23(1): 117–121.
- Hadžiselimović, R. i Terzić, R. (1986). Relacija između matitalne distance i učestalosti kongenitalnih anomalija u stanovništvu banjalučke regije. *Godišnjak Biološkog instituta*, 38: 55–71.
- Hasanhodžić, M. (2002). *Funkcija štitne žlijezde u pacijenata sa Downovim sindromom* (Magistarski rad). Medicinski fakultet, Univerzitet u Tuzli.
- Jyothy, A., Kumara, K. S. D., Mallikarjuna, R. G. N., Babu, R. V., Devi, U. B., Sujatha, M. i Reddy, P. P. (2001). Parental age and origin of extra chromosome 21 in Down sindrom. *Journal of Human Genetics*, 46(6): 347–350.
- Khoshnood, B., Greenlees, R., Loane, M. i Dolk, H., Committee EPM; Group EW; (2011). Paper 2: EUROCAT public health indicators for congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Research, A Clinical and Molecular Teratology*, 91(1): S 16–22.
- Kline, J. i Levin B. (1992). Trisomy and age at menopause: predicted associations given a link with rate of oocyte atresia. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 6(2): 225–239.
- Kline, J., Kinney, A., Levin, B. i Warburton, D. (2000). Trisomic pregnancy and earlier age at menopause. *The American Journal of Human Genetics*, 67(2): 395–404.
- Kolarski, M., Nikić, S., Šabić, S., Krstić, A., Joksić, G., Petrović, Z. i Dobrojević, B. (2009). Rana prenatalna dijagnostika Edwardsovog sindroma – Prikaz slučaja. *Medicina danas*, 8(4–6): 136–140.
- Korbel, J. O, Tirosh-Wagner, T., Urban, A. E., Chen, X. N., Kasowski, M., Dai, L., Korenberg, J. R. (2009). The genetic architecture of Down syndrome

- phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 106: 12031–12036.
- Lejeune, J. (1963). Trisomy 21 karyotypes. *Pathologie Biologie (Paris)*, 11: 1153–1158.
- Lyle, R., Bena, F., Gagos, S., Gehrig, C., Lopez, G., Schinzel, A., Antonarakis, S. E. (2009). Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. *European Journal of Human Genetics*, 17: 454–466.
- Muga, R. O., Mumah, S. C. J. i Juma, P. A. (2009). Congenital Malformations Among Newborns In Kenya. *African Journal of Food, Agriculture, Nutrition and Development*, 9(3): 814–829.
- Pritchard, M., Reeves, R. H., Dierssen, M., Patterson, D. i Gardiner, K. J. (2008). Down syndrome and the genes of human chromosome 21: current knowledge and future potentials. Report on the Expert workshop on the biology of chromosome 21 genes: towards gene-phenotype correlations in Down syndrome. Washington D. C., September 28–October 1, 2007. *Cytogenetic and Genome Research*, 121: 67–77.
- Roper, R. J. i Reeves, R. H. (2006). Understanding the basis for Down syndrome phenotypes. *PLoS Genetics*, 2: e50.
- Skokić, F. i Nevačinović, E. (2005). Epidemiološke i kliničke karakteristike novorođenčadi Tuzlanskog kantona. *Gynaecologia et Perinatologia*, 14(2): 99–103.
- Taksande, A., Vilhekar, K., Chaturvedi, P. i Jain, M. (2010). Congenital malformations at birth in Central India: A rural medical college hospital based data. *Indian Journal of Human Genetics*, 16(3): 159–163.
- Terzić, R. (1986). Frekvencija nekih kongenitalnih anomalija u uzorku novorođenčadi banjalučke regije. *Glasnik Antropološkog društva Jugoslavije*, SV. (9), 131–158.
- Terzić, R., Bogunović-Atlagić, N., Bibić, A. i Buljugić A. (1990). Frekvencija kongenitalnih anomalija u novorođenčadi bihačke regije (1985–1988). *Glasnik Antropološko društvo Jugoslavije*, SV. (27): 41–55.
- Terzić, R., Širanović, S. i Hasanhodžić M. (2008). Učestalost hromozomopatija u populaciji novorođenčadi Tuzlanskog kantona u periodu od 2000. do 2005. godine. *Zbornik radova Prirodno-matematičkog fakulteta/Svezak biologija*, 3–4: 145–163.
- Tomašević, J. (2003). *Protokoli u neonatologiji*. Beograd: Institut za neonatologiju.
- Van Montfrans, J. M., Dorland, M., Oosterhuis, G. J., Van Vugt, J. M., Rekers-Mombarg, L. T. i Lambalk, C. B. (1999). Increased concentrations of follicle-stimulating hormone in mothers of children with Down's syndrome. *Lancet*, 353: 1853–1854.
- Warburton, D. (2005). Biological aging and the etiology of aneuploidy. *Cytogenetic and Genome Research*, 111: 266–272.
- Zergollern, Lj. (1994). Psihijatrijska genetika. U Lj. Zergollern (Ur.), *Medicinska genetika 2* (str. 87–127). Zagreb: Školska knjiga.