



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET

PRENATALNI ULTRAZVUČNI SKRINING
DRUGOG TRIMESTRA TRUDNOĆE U
PREDIKCIJI DAUNOVOG SINDROMA

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori:

Prof. dr Tihomir Vejnović
Prof. dr Jadranka Jovanović Privrodska

Kandidat:

Milenko Kolarski

Novi Sad, 2016

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija.
Ime i prezime autora: AU	Milenko Kolarski
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof.dr Tihomir Vejnović Prof.dr Jadranka Jovanović Privrodska
Naslov rada: NR	Prenatalni ultrazvučni skrining drugog trimestra trudnoće u predikciji Daunovog sindroma
Jezik publikacije: JP	Srpski
Jezik izvoda: JI	srpski. / engleski.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2016.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 9 / stranica 112 / tabela 28 /slika3 / grafikona9 / referenci 161 / priloga-3)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Ginekologija i Akušerstvo, Perinatologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Prenatalna ultrasonografija; Prenatalna dijagnoza; Drugi trimestar trudnoće; Daunov sindrom; Hromozomske aberacije; Amniocenteza; Kordocenteza; Citogenetska analiza; Kariotip; Genetski markeri
UDK	618.33-056.7-073:575.116
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Valjkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>UVOD</p> <p>Prenatalna diagnostika predstavlja skup metoda i postupaka čiji je cilj da potvrde ili isključe postojanje kongenitalnih anomalija ploda. Prenatalni skrining može biti ne invazivni i invazivni. Ne invazivni skrining treba da ima visku senzitivnost i da omogući adekvatnu selekciju trudnica kojima će se predložiti genetsko ispitivanje ploda iz uzoraka dobijenih invazivnim metodama prenatalne diagnostike. Prenatalni skrining prvog trimestra trudnoće obuhvata ultrazvučni pregled debljine nuhalne translucencije i laboratorijsku analizu dva biohemijskog markera od 11 do 14 nedelje trudnoće, Prenatalni skrining drugog trimestra trudnoće koji se zasniva na biohemiskom skriningu i tripl testu iako je jedinin koji se primenjuje zbog niske senzitivnosti od 20% do 40%, ne može se smatrati validnim. Integrativni biohemijski test prvog i drugog trimestra imaj veću senzitivnost (od 40 do 60%) ali ni on nije dao očekivane rezultate u adekvatnoj selekciji trudnica za genetsku analizu ploda zbog visoke stope lažno pozitivnih rezultata. Drugi trimestar trudnoće omogućava sonografskim pregledima i biohemiskim analizama dopunski način a u nekim slučajevima i jedini u proceni postojanja rizika Daunovog sindroma ili nekih drugih hromozomske aberacija ploda. Zato je primena integrativnih prenatalnih ne invazivnih metoda prvog i drugog trimestra trudnoće veoma značaja u poboljšanju dijagnostičkih vrednosti prenatalnih skrining testova i ima za cilj da smanji procenat invazivnih procedura zbog mogućih komplikacija i ne potrebnih finansijskih triškova.</p> <p>Daunov sindrom (trizomija 21 para hromozoma) je najčešća hromozomska numerička aberacija praćena mentalnom retardacijom dece ($I.Q < 70$). Deca sa Daunovim sindromom su karakterističnog fenotipskog izgleda i sa čestim kongenitalnim anomailjama koje im onemogućavaju normalan život a često su i uzrok njihove prerane smrtnosti. Kongenitalne anomalije su zastupljena kod 2% do 5% živo rođene dece, predstavljaju 25 % pernatalne smrtnosti, četvrtina su uslovljene hromozomskim aberacijama ili naslednom osnovom, od čega 0, 2%-0, 4% su sa Daunovim sindromom.</p> <p>CILJEVI</p> <p>Ciljevi četvorogodišnjeg istraživanja su bili da se poboljša dijagnostička vrednost postojećih prenatalnih testova, da se potvrdi značaj ultrazvučnog skrininga drugog trimestra trudnoće analizom debljine vratne brazde i dužine butne kosti ploda te da se poboljša njegova senzitivnost korporativnom sonografskom analizom cefalčnog indexa, intraorbitalnog rastojanja i dužine fronto-talamične distance.</p> <p>MATERIJAL I METODE</p> <p>Ukupan broj trudnica obuhvaćen četvorogodišnjim ispitivanjem koje su ultrazvučno pregledane i kojima je savetovano genetsko ispitivanje ploda bilo je 4552. Tokom Retrospektivnog dvogodišnjeg (2010.2011) bila je 2169 dok je prospektivnom dvogodišnjom analizom (2012, 2013) je bilo obuhvaćeno 2383 trudnica. Ispitivana grupa su bile trudnice kod kojih je genetskom analizom otkriven patološki kariotip ploda, kontrolna grupa je obuhvatila sve ostale trudnice kod je kariotip ploda bio normalan od kojih su 124 rudnica odabrane metodom slučajnog izbora.</p> <p>Retrospektivnom studijom ultrazvučna je pregledana dužina vratne brazde ($> 6\text{ mm}$) i dužina butne kosti ($< 0,6$ od 14 do 22 nedelje trudnoće. Anaizirana je cirkulacija fetalne krvi kroz duktus venosus ploda (a talas) i postojanje nosne kosti ploda (+, -).</p>

Prospektivnom analizom je ultrazvučnim pregledom ploda dodatno analiziran cefalični index(>85%), i intraorbitalna distanca i duzina fronto-talamične distance(<80%) ploda. Korišćene su metode deskriptivne statističke analize, it metička srdina, standardna devijacija, najmanja i najveća vrednost kod parametrijskih obeležja dok su za ne parametrijska postojanje nosne kosti i alfa talasa duktusu venozusu korišćene druge statističke metode, a komparativnim statističkim metodama kod normalnih, patoloških i kariotipova sa Daunovim sindromom ploda. Statistička značajnost je dokazana t testom a definisana nivoom $p<0,05$ i $p<0,001$ odnosom kod normalnih, patoloških kariotipova i Daunovog sindroma. Multifaktorskom regresivnom logističkom analizom je urađena procena senzitivnosti prenatalnog ultrazvučnog skrininga sa ispitivanim obeležjima drugog trimestra trudnoće.

REZULTATI I DISKUSIJA

Od ukupnog broja ultrazvučno pregledanih trudnica 4552 kojima je savetovano genetska analiza ploda citogenetskom analizom je otkriveno 66 patoloških kariotipova 1,49%, sa Dunovim sindromom 31 0,68%. Deskriptivnom statističkom obradom ultrazvučno ispitivanih obeležja od 14 do 22 nedelje trudnoće, uočeono je odstupanje potvrđen značaj starije životne dobi trudnica, debljine vratne brazde i dužine frontotalamične distance u odnosu na normalne nalaze kariotipova ploda u predikciji Daunovog sindroma. Vrednosti dužine butne kosti, cefaličnog indeksa i intraorbitalnog rastojanja nisu imala veća odstupanja u poređenju sa normalnim nalaza kariotipova. Studentovim t testom je i dokazano $p<0,001$ za debljinu vratne brade i dužinu fronto-talamične distance, dok je za stariju životnu dob trudnice potvrđeno $a>0,001$. Senzitivnost prenatalnog skrininga drugog trimestra analizom debljine vratne brazde i dužine butne kosti je veća u odnosu na standardno primenjivan biohemski skrining drugog trimestra tripl testa (senzitivnost 40%-60) sa velikom stopom lažno pozitivnih rezultata. Dokazan je značaj poboljšanja senzitivnosti prenatalnih skrining testova dopunskom analizom tri ultrazvučna parametra, dužine fronto-talamične distance, cefaličnog indeksa i intraorbitalnog rastojanja u predikciji Daunovog sindroma, ali i kod ostalih hromozomskih aberacija ploda u periodu od 14 do 22 nedelje trudnoće primenom multifaktorske logističke regresivne analize senzitivnost preko 93% sa 7% lažno pozitivnih rezultata. Postojanje korelacije između debljine vratne brade i dužine fronto-talamične distance ploda poboljšava senzitivnost prenatalnih ultrazvučnih skrininga. Integrativnim pristupom ultrazvučnog i biohemskog skrininga drugog trimestra trudnoće, tripl testa očekuje se poboljšati dijagnostičke vrednosti prenatalnog skrininga senzitivnost ne invazivnog skrininga u predikciji Daunovog sindroma i ostalih hromozomskih aberacija ploda.

ZAKLJUČCI

1 Potvrđen je značaj starije životne dobi trudnice u povećanju rizika Daunovog sindroma, i ostalih hromozomskih aberacija ploda ($p<0,001$). Potvrđen je značaj zadebljanja vratne brazde ploda $>6\text{mm}$ ($p<0,001$) i skraćenja butne kosti kod Daunovog sindroma ploda od 14 do 22 nedelje trudnoće u prenatalnom otkrivanju Dunovog sindroma i ostalih hromozomskih aberacija ploda i selekciji trudnica kojima će se predložiti genetsko ispitivanje ploda. Potvrđena je hipoteza da skraćenje fronto-talamične distance poboljšava senzitivnost ultrasonografskog skrininga, jer češće postoji kod Daunovog sindroma ploda ili i ostalih numeričkih hromozomskih aberacija tipa, nego kod normalnih nalaza kariotipa ploda ($p<0,001$). Komparativnom analizom ultrazvučnim pregledom fronto-talamična distance debljine vratne brazde i dužine butne kosti ploda od 14 do 22 nedelje trudnoće može se značajno poboljšati vrednost dijagnostičkih prenatalnih testova u predikciji Daunovog sindroma. Postojanje korelacija između fronto-talamične distance i debljine vratne brazde dopunjaju ultrazvučni skrining i povećava njegovu senzitivnost na preko 90%, što je multifaktorskom regresivnom logaritamskom analizom i potvrđeno. Značaj multidisciplinarnog pristupa pogotovo je izražen u predikciji Daunovog sindroma, obzirom na različite specijalnosti koje u njemu učestvuju. Cost – benefit analiza. Visoka senzitivnost ne invazivnog prenatalnog skrininga u predikciji Daunovog sindroma, smanjuje troškove za pojedince i državu jer je njihova cena i do dest puta manja od cene citogenetskih analiza, a i trudnice se ne izlažu riziku mogućih komplikacija prilikom izvođenja invazivnih metoda.

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	6. 4. 2011. godina.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: Prof. dr Miša Đukić, redovni profesor Medicinski fakultet Beograd član: Prof. dr Artur Bjelica, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Novi Sad član: Prof. dr Svetlana Stefanović Saravolac, redovni profesor, Medicinski fakultet, Novi Sad član: Prof. dr Zorica Grujić Miljković, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Novi Sad član: doc. dr Nenad Ćetković, docent, Medicinski fakultet, Novi Sad

KEY WORD DOKUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D.Thesis
Author: AU	MilenkoKolarski
Mentor: MN	Prof..TihomirVejnović, MD, PhD Prof. Jadranka Jovanović Privrodska, MD, PhD
Title: TI	Prenatal ultrasound screening during second trimester of pregnancy in prediction of Down syndrome
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	english. / serbian.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Autor reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	Chapter 9/pages 112/tables 28/figures 9/picture 3/reference 161/annex-3
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Gynecology and Obstetrics, Perinatology
Subject, Key words SKW	Ultrasonography, Prenatal; Prenatal Diagnosis; Pregnancy Trimester, Second; Down Syndrome; Chromosome Aberrations; Amniocentesis; Cordocentesis; Cytogenetic Analysis; Karyotype; Genetic Markers
UC	618.33-056.7-073:575.116
Holding data: HD	Library of Faculty of Medicine Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	Note
Abstract: AB	<p>INTRODUCTIONS</p> <p>Prenatal diagnostic procedure represent a set of methods and techniques with the aim to affirm or eliminate the presence of down syndrome and other congenital anomalies. Can be non-invasive and invasive methods. Non-invasive methods (laboratory or ultrasonographic) have the aim to make possible the most valid assessment of the risk of presence of an affected fetus in the pregnancy, selected pregnancy for invasive diagnostics procedures and cytogenetics analyses karyotyping foeti. Down's syndrome, aneuploidy with trisomy 21 chromosomal, is the most common chromosomal numerical aberration associated with mental retardation of children ($IQ < 70$). Children with Down's syndrome have characteristic phenotypic appearance with high frequent congenital anomalies that preclude a normal life and are frequently the cause of their earlier death.</p> <p>AIM</p> <p>The aim of the four year long investigation was to confirm the importance of ultrasound screening by the analyses of the basic ultrasound parameters for the second trimester, the thickness of the nuchal fold and the length of the femur of the fetus in the prediction of Down's syndrome and other chromosomal aberrations of the fetus, as well as to improve other existing ultrasonic screenings of the first and second trimester of pregnancy by ultrasonic examination and analyses of the cephalic index and intraorbital space and the length of the fronto-thalamic distance.</p> <p>MATERIAL AND METHODS</p> <p>Retrospective investigation (2010-2011) and prospective investigation (2012-2013) includes 4655 pregnant women. For all pregnant women the genetic investigation of the fetus was performed. A total of 68 were found with chromosomal aberrations, 38 with Down's syndrome.</p> <p>The method of haphazard choice in retrospective study and in prospective study ultrasound markers are examined. In retrospective analyses of the nuchal fold ($< 6\text{ mm}$) and the length of femur (< 0.6), that represent basic ultrasound screening of the second trimester and are analyzed as parametric</p>

signs of the second trimester, and are analyzed as parametric markers, and analyses of the circulation of fetal blood through ductusvenosus of the fetus. In the retrospective study the length of the nuchal fold (>6mm in length, that represent a basic ultrasound screening of the second trimester, and are analyzed as parametric markers in the prediction of Dawn's syndrome and other chromosomal aberrations.

RESULTS AND DISCUSSION

Cytogenetic analyses revealed 66 (1,49%) pathologic karyotypes and Down syndrome were present in 31 (0,68%) cases. All pathologic karyotypes were obtained after ultrasound examinations of 4552 pregnant women. Ultrasound markers for period 14th-22nd GW were analyzed with descriptive statistical methods and importance of pregnancy in older women, thickness of nuchal fold and lengths frontal thalamic distance were proofed in case of Down syndrome. Femoral bone lengths, cephalic index and intraorbital distances were similar for both groups, normal and pathologic karyotypes. Studentst test revealed statistical significance with p<0,001 values for nuchal fold thickness, frontal thalamic distance and older ages.. Three additional ultrasound markers (frontal thalamic distance, cephalic index, intraorbital distance) improve prediction of Down syndrome and other chromosomal aberrations between 14th and 22nd GW as well. Multifactorial logistic regressive analyses revealed 93% sensitivity with 7% false positive results. Corelation between nuchal fold thickness and frontal thalamic distance improve prenatal ultrasound screening sensitivity. Using both ultrasound and biochemical screening (triple test) is way to improve sensitivity of non invasive screening in prediction of Down syndrome and other chromosomal aberrations.

CONCLUSIONS

Importance of pregnant women ages and higher risk for Down syndrome and other chromosomal aberrations was proofed (p<0,001). Importance of nuchal fold thickness above 6mm (p<0,001) and shorter femoral bone marker in period from 14th to 22nd GW in prediction of Down syndrome and other chromosomal aberrations are proofed (p<0,001). Hypotheses that frontal thalamic distance improve ultrasound screening sensitivity was proofed was proofed (p<0,001) since it is significantly shorter in Down syndrome and other chromosomal aberrations in comparison with fetuses with normal karyotypes. Comparative analyses of frontothalamic distance, nuchal fold thickness and femoral bone length in period from 14th to 22nd GW can significantly improve prenatal diagnostic testing in Down syndrome prediction. Correlation between frontothalamic distance and nuchal fold thickness improve ultrasound screening sensitivity on 93% that is proofed with multifactorial logistic regressive analyses. Significance of multidisciplinary approach is high in Down syndrome prediction. Cost-benefit: High sensitivity of non invasive prenatal screening in Down syndrome prediction reduces costs for families and government since it costs ten time less than cytogenetic analyses and risk with invasive procedures is avoided.

Accepted on Scientific Board on: AS	6. 4. 2011.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: Prof.dr Miša Đukić, fulltimeprofesor, Faculty of medicine, Belgrade member: Prof.dr Artur Bjelicaprosor, Faculty of Medicine Novi Sad member: Prof.dr Svetlana Stefanović, fulltimeprofesor, Faculty of Medicine Novi Sad member: Prof.dr Zorica Grujić Miljković, profesor, Fakulty of Medicine, Novi Sad member: doc.dr Nenad Ćetković, asistentprofesor, Faculty of Medicine Novi Sad

Želim da se zahvalim svim trudnicama koje su pristale da učestvuju u ovom istraživanju i na poverenju koje su mi ukazale, što za mene predstavlja čast i poštovanje.

Zahvaljujem se kolegama, biologima, medicinskim sestrama, laborantima, informatičarima Instituta i ostalim saradnicima koji su mi pomogli u prikupljanju i obradi podataka neophodnih za istraživanje.

Ovim putem želim da napomenem poseban uticaj Prof.dr Aleksandra Krstića koji je imao na mene, kao lekara, na polju medicinske genetike i njenog značaja u perinatologiji.

Zahvalan sam mentorima, prof. dr Jadranki Jovanović Privrodske, koja mi je dobronamenrnim savetima olakšala rad na disertaciji i prof. dr Tihomiru Vejnoviću, na podršci.

Zahvaljujem se Prof. dr Milanu Đukiću, učitelju i prijatelju, na svemu što me je naučio iz oblasti perinatologije i ultrasonografske dijagnostike.

Zahvaljujem se štampariji „Danijel print“, Imretu, Đurki i Gezi koji su mi izašli u susret i pomogli u završnoj obradi i štampanju teksta.

Posebnu zahvalnost dugujem suprugi Snežani i sinovima Mladenu i Vukašinu. Oni su razumevanjem i podrškom pomogli da rad na disertaciji privedem k taju, jer bez njihove podrške i ljubavi, ni disertacija, a ni život ne bi imao smisao koji ima.

Milenko Kolarski

SADRŽAJ

I UVOD	1
1.1. Prenatalna dijagnostika	1
1.2. Indikacije za prenataknu dijagnostiju	3
1.3. Genetsko savetovalište	4
1.4. Istorijat daunovog sindroma	8
1.5. Daunov sindrom, urođene anomalije, citogenetski nalazi	8
1.6. Klinička slika daunovog sindroma	10
1.7. Skrining programi u medicini	11
1.8. Genetsko savetovalište	12
1.9. Incidencda daunovog sindroma	14
2.0. Ultrazvučni markeri prvog trimestra trudnoće	15
2.1. Nosna kost, nuhalna transluicencija, duktus venosus	16
2.2. Biohemijjski fetalni serumski markeri	18
2.3. Ultrazvučni marker drugog trimestra trudnoće, klasifikacija po stepenu (Snajders 1988,...)	23
2.4. Vratni nabor, butna kost ploda	25
2.5. Ultrazvučni markeri, drugog trimestra trudnoće	25
2.6. Fronto-talamično rastojanje	27
2.7. Intra-orbitalno rastojanje, hipertelorizam	27
2.8. Cefalični indeks, brahicefalija	28
2.9. Aneuploidije (najčešće hromozom aberacije ploda)	29
3.0. Prenatalne invazivne dijagnostičke metode, indikacije, komplimkacije	29
3.1. Cost – benefit analiza, etički aspekti i multidisciplinarni pristup	36
3.2. Novine u prenatalnoj neinvazivnoj dijagnostici: NIFTY, CF-PCR	37
II CILJEVI ISTRAŽIVANJA	38
III RADNA HIPOTEZA.....	39
IV MATERIJAL I METODE RADA	40
4.1. Metodologija rada	40
4.2. Konstrukcija i način izbora uzorka	44
4.3. Osnovne metode statističke obrade podataka	45
4.4. Mesto eksperimentalnog istraživanja	46
V REZULTATI ČETVOROGODIŠnjEG	
RETROSPEKTIVNO-PROSPEKTIVNOG ISRAŽIVANJA	47
5.1. Demografski podaci	47
5.2. Retrospektiva analiza	47
5.3. Prospektivna analiza	47
5.4. Laboratorijski podaci citogenetskih nalaza ploda analiziranih uzoraka tokom četvorogodišnjeg perioda po godinama	48
5.5. Statističke metode analize ultrazvučnih obeležja i životne dobi	

kariotipa ploda uzorkovanih trudnica (četvoro godišnja analiza)	53
5.6. Tabelarni prikaz	54
5.7. Mf logistička regresivna analiza – predikcija kod svih analiziranih uzoraka 190 trudnica	75
VI DISKUSIJA	80
VII ZAKLJUČCI	85
VIII DODACI	87
8.1. Spisak skraćenica	87
8.2. Protokol ispitivanja trudnica	88
8.3. 21 hromozon humane vrs	91
IX LITERATURA	92

I

UVOD

1.1. Prenatalna dijagnostika

Prenatalna dijagnostika obuhvata sve dijagnostičke metode i postupke koje imaju za cilj da potvrde ili isključe sumnju na postojanje hromozomskega aberacija ploda, genetskih sindroma ali naslednih metaboličkih bolesti, ali i drugih anomalija ploda, koje su česte kod novorođenčadi a nisu posledica hereditarnih faktora. Anomalije se javljaju oko 3-5%, svih novorođenčadi, a predstavljaju najčešći uzrok smrti tokom prve godine života. U Srbiji se godišnje po dostupnim podacima rodi oko 2000 dece sa nekom kongenetalnom manom od kojih su mnoge teške i često dovode do smrti bebe tokom prve godine života. Mnoge kongenitalne mane su izolovane i nisu uslovljene promenama u broju i strukturi hromozoma, gena a nisu ni posledica naslednih metaboličkih bolesti već su najčešće posledica samostalnog i izolovanog delovanja spoljnih teratogenih faktora u periodu organogeneze ploda od 19 do 56 dana trudnoće i predstavljaju najveću grupu, nepopznatog uzroka oko 65-75%. Ponekada su i posledica multifaktorskih delovanjai teratogenih faktora sa naslednom komponentom. Neophodno je otkriti indeksnog bolesnika, rizičnu porodicu, i na kraju rizičnu trudnoću.(22)

Izuzetan napredak je načinjen u prenatalnoj dijagnostici, obzirom da je porastao broj bolesti koje se prenatalno mogu otkriti analizama molekularne genetike FISH ili PCR metodama.

Prenatalna dijagnostika nije moguća kod svih monogenskih bolesti, po podacima iz literature 1999, moguća u svega 6%, dok je dodatni otežavajući faktor što je većina obolelih osoba prvi oboleli član porodice, jer se radi o mutaciji de novo.

Prenatalna dijagnostika se ostvaruje kroz multidisciplinaran pristup i konplementaran rad, primenom savremenih dijagnostičkih metoda i postupaka.

Najveći napredak u prenatalnoj dijagnostici i otkrivanju anomalija ploda je ostvaren primenom ultrazvučnih aparata i ultrazvučnim pregledima trudnica u trudnoći.

Masovna primena ultrazvučnih aparata visoke rezolucije pri redovnim kontrolama trudnica, edukacija lekara za rad prenatalnih neinvazivnih skrininga omogućili su širokoj populacij trudnica da bude adekvatno pregledana. Razvoj citogenetike od 1956 godine, proširio je mogućnosti primene interventnog ultrazvuka i napravio napredak u pravovremenom otkrivanju bolesne dece, sa hromozomskim aberacijama. Značajna je činjenica da hromozomske aberacije ploda koje se jedino, za sada, mogu otkriniti citogenetskom analzom kariotoipa ploda predstavljaju samo 20 do 25% od svih (3-5%) kongenitalnih anomalija sa kojima se rađa novorođenče. Ultrazvučni pregledi, od prvog trimestra do porođaja trudnice, su zato neophodni kako bi se otkrilo postojanje kongenitalnih anomalija ploda. Omoćavaju ne samo postavljanje sumnje na postojanje hromozomske aberacije ploda i daunov sin-

drom, već i na postojanje morfoloških – strukturalnih promena organa ploda koje su nastale najčešće iz nepoznatih razloga ili delovanjem većeg broja faktora na plod u periodu embriogeneze, a javljaju se izolovano. U tu grupu kongenitalnih anomalijama koje mogu postojati ne samo kod hromozomskih aberacija ploda, već i samostalno, najčešće ubrajamo defekte neuralne cevi, srčane mane, anomalije bubrega i urogenitalnog trakta, vodena glava ploda, rascep lica (usne i nepca), anomalije na organima za varenje, prstima šake i stopala, ...

Prenatalna dijagnostika obuhvata sve oblike embrionalne i fetalne dijagnostike i ima za cilj da pruži validne informacije roditeljima (trudnicima) o zdravstvenom stanju fetusa, odnosno o postojanju rizika oštećenja ploda, kako bi se otkrilo postojanje naslednih bolesti i kongenitalnih anomalija ploda i sprečilo njihovo radjanje.

Metode prenatalne dijagnostike mogu bili neinvazivne i invazivne. Trudnicama i suprugu se savetuje da kroz primenu neinvazivnih testova - skrininga - biohemijskih i ultrazvučnih (neinvazivnim metodama), već postojeći rizik baziran na životnoj dobi i anamnestičkim podacima i eventualno se odluče o primeni invazivnih metoda dijagnostike kako bi se isključila sumnja o postojanju bolesnog deteta.

Strukturne anomalije ploda se mogu ultrazvučno otkriti kod 20 do 25% hromozomskih aberacija (Gospen, 1985. Palmer, 1987 i Vilijams 1987.). Danas je značajno poboljšana ultrazvučna dijagnostika primenom uređaja visokih rezolucija, doplerskih pregleda, 3d i 4D modela. Tako da je danas olakšana detekcija kongenitalnih anomalija, Daunovog sindroma i ostalih hromozomskih aberacija, ne samo postojanje strukturalnih anomalija ploda, već soft markera, skrivenih, koji se nisu mogli pre tridesetak godina pri ultrazazučnom pregledu ni videti. Primenom prenatalnih dijagnostičkih dijagnostičkih skrining testova u predikciji hromozomskih i drugih anomalijama ploda, masovnom primenom ultrazvučnih pregleda i biohemiskih skrining testova od 11 do 14 nedelje trudnoće koji je u zemljama Evropske unije obavezan vid prenatalne dijagnostike, omogućeno je njihove prenatalno otkrivanje analizom kariotipa ploda u ranoj trudnoći.

Na postojanje hromozomskih aberacija ploda, se može posumnjati tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, primenom neinvazivnih skrining metoda dijagnostike analizom fetalnih biohemiskih markera i izvršiti selekciju tih trudnica kojima će se predložiti invazivne dijagnostičke metode, obzirom da su hromozomske aberacije ploda mogu biti praćene promenama koncentracija serumskih markera u krvi trudnice (biohemiski skriming, PAPPA, AFP, HCG, uEU, INHIBIN), ali i patološkim ultrazvučnim nalazom.(23)

Odstupanja u strukturi ploda uočena ultrazvukom mogu biti manje ili lakše detektovana u zavisnosti o kakovom se oštećenju radi (vratni higrom, kraći ekstremiteti, srčana mana, obstrukcija creva, prisustvo pleksusa horioideusa, postojanje oštećenja moždanog stabla i kičmenog stuba).

Roditeljima se na osnovu dobijenih rezultata ultrazvučnog skrininga i biohemiskih serumskih markera predočava postojanje i stepen rizika eventualnog oštećenja ploda, kako bi im se omogućilo da sami odluče o daljim metodama dijagnostike (invazivnim) i isključila ili potvrdila

sumnja da se radi o plodu sa hromozomskih anomalijom ili kongenitalnom anomalijom. U zavisnosti od starosti trudnoće, trudnici se predlažu sledeće metode prenatalne invazivne dijagnostike: (22, 25, 26)

1. biopsija horionskih resica (8gn -12 gn);
2. ultrarana amniocenteza (13 gn -15 gn);
3. rana amniocenteza (16gn - 18 gn) ;
4. kasna amniocenteza od 26 gestacijske nedelje
5. kordocenteza od 17 nedelje trudnoće a najčešće od 21 gestacijske nedelje ;
6. biopsija fetalnog tkiva nakon 22 gn.

gn - gestacijska nedelja

1.2 Indikacije za prenatalnu dijagnostiku:

1. - starost trudnice;
2. - starost oca;
3. - prethodno dete sa hromozomskom aberacijom;
4. - dete sa hromozomskom aberacijom u familiji;
5. - translokacija kod roditelja;
6. - inverzija kod roditelja;
7. - prethodno dete mentalno retardirano;
8. - mentalno retardirano dete u familiji;
9. - prethodno dete sa kongenitalnim abnormalnostima;
10. - habitualni probačaji;
11. - prethodna ekspozicija teratogenima ili mutagenima;
12. - abnormalan nalaz biohemijskih skrininga fetalnih markera;
13. - pozitivan nalaz sonografskog skrininga na hromozomopatije (NT);
14. - pozitivan sonografski nalaz fetalnih ultrazvučnih markera;
15. - konsangvinitet;
16. - psihički razlozi;
17. - sterilitet (infertilitet);
18. - random studija kod trudnica bez rizika;
19. - i druge indikacije.

Navedene indikacije su najčešće za prenatalnu dijagnostiku i analizu kariotipa ploda, obzirom da ona povećavaju rizik i učestalost hromozomskih aberacija ploda kod trudnica koje pripadaju nekoj od navedenih kategorija.(24)

Cilj neinvazivnih metoda je selekcija onih trudnica kod kojih postoji sumnja na postojanje hromozomske aberacije ploda ili neke kongenitalne anomalija ploda, kako bi se citogenetskom analizom

ploda otkrili oni sa kongenitalnom anomalijom ili hromozomskom anomalijom. Trudnica će tada biti informisana o genetskom zdravlju deteta i sa suprugom treba da doneše konačnu odluku o daljem toku trudnoće i eventualnom njenom prekidu.

Neinvazivne dijagnostičke metode se baziraju na biohemiskim i ultrazvučnim skrininzingima koji obuhvataju široku populaciju trudnica, kod kojih nije indikovano genetsko ispitivanje ploda iz razloga povećanog rizika za hromozomopatije baziranog na starosti trudnice, trudnice starije od trideset pet godina, niti opterećene anamneze, ranije rodjeno dete sa hromozomskim oštećenjem praćeno mentalnom retardacijom, kako bi se mogla izdvojiti visoko rizična grupa trudnica za hromozomopatije. Obično se upotrebljavaju kao prvi korak, sa velikim procentom lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata ali i stopom senzitivnosti samostalno i do 60%, ukoliko se primenjuju kao i tripl i kvadri testovi, tri ili četiri serumska markera, kao i mogućnošću inkorporacije sa rizikom baziranom na životnoj dobi, gestacijskoj starosti i anamnezi pri čemu se senzitivnost može popeti i do 90% u odnosu na rizik baziran isključivo na starosti trudnice, maksimalno do 30% senzitivnosti.(34, 35, 36, 37)

Obično se nakon biohemiskog skrininga, ili ukoliko je prvi korak ultrazvučni pregled trudnice, a biohemiski skrining drugi, izračunava rizik za hromozomopatije, baziran na životnoj dobi trudnice i gestacijskoj starosti trudnoće, uz prilagodjeni rizik.

Inkorporacijom biohemiskog skrining fetalnog dabl testa iz seruma trudnice, ultrazvučnog skrining testa 11 -13+6 nedelje trudnoće, postojanja nosne kosti i srčanog ritma ploda može, ukoliko se pregled korektno uradi, po propisanim standardima, sensitivnost povećati i do 90 % tokom prvog trimestra trudnoće u predikciji Daunovog sindroma (34, 33, 32).

Takođe ultrazvučni pregledi trudnice u drugom trimestru od 15 nedelje su značajni jer se mnogi ultrazvučno vidljivi soft markeri ukazuju na Daunov sindrom koji se pažljivim pregledom mogu otkriti nakon 14 gestacijske nedelje i koji se tek tada mogu pojaviti i ukazati da se radi o aficiranom plodu, kako bi se indikovalo genetsko ispitivanje i potvrđila sumnja na Daunov sindrom.O ultrazvučnim markterima drugog trimestra prva je pisala Benaceraf.D sa saradnicima 1987 kada je objavila studiju o svojim rezultatima, ali nikada nije u potpunosti prihvaćena iako se neka njena zapažanja primenjuju i

1.3. Genetsko savetovalište

U veku u kome živimo dolazi do značajnog opadanja incidence infektivnih bolesti, do porasta broja obolelih od hroničnih neinfektivnih i naslednih bolesti. Negativan i ne povoljan uticaj faktora životne sredine, nepravilne ishrane i načina života, promene životnih navika, uslovjenih industrializacijom, povećanim zagađenjem životne sredine kao, stresa i značajnog unosa GMO u svakodnevnoj ishrani,zdačenja,stupanje u bračne odnose i pomeranje životne dobi kod žena koje rađaju decu uslovljilo je i trend povećanja rađanja dece sa predispozicijom da će u ranoj životnoj dobi oboljeti od mnogih naslednih bolesti ili će doći do porasta začeća sa hromozomskim, genteskim ili predispozicijom za raniji nastanak nasednim bolesti.Napredaku tehnologiji osetio se u svim sferama života pa i u medicini

i omogućio je i lekarima da na vreme otkriju mnoge nasedne bolesti a pacijentima da odkuče da li će decu koja boluju od nekih bolesti roditi ili ako ih i rode da se ona mogu savremenim medicinskim i terapijskim merama adekvatno i efikasno lečiti.

Medicinska, humana genetika danas se bazira na etičkim postulatima, čije temelje je postavio još Hamurabi u 15 veku pre nove ere i ona je u prvom redu preventivna grana medicine pa tek onda os-talo. Prema Harperu, genetsko savetovalište predstavlja mesto gde pacijenti dobjave da bi dobili genetsku informaciju, koja će imati omogućiti da u dogovoru sa rođinom, koji nose rizik nosioca patoloških gena od obolenja nekih nasednih bolesti. Oni moraju biti informisani o posledicama, verovatnoći i mogućnostima prenošenja i ispoljavanja naslednih bolesti kao i o načinima njihovog lečenja, ali i mogućnostima prevencije. (2) Harper

Skrinig programi su uvedeni ne samo u medicini već i u drugim sferama života da bi olakšali donošenje odluka pojedincima posle upoznavanja sa mogućim posledicama različitih pojava i mogućeg njihovog uticaja na pojedince.

Da bi skrining program bio prihvaćen trebalo bi da zadovolji sledeće kriterijume:

- Dobro definiše bolest, malformaciju ili sindrom ;
- Poznatu prevalenciju;
- Poznavanje istorije bolesti sa mogućnošću manje ili više uspešnog izlečenja i lečenja posledica;
- Medicinski značaj bolesti za koju postoji manje ili više efikasno izlečenje;
- Da će primena testa ostvariti finansijski efekat uštade prilikom otkrivanja bolesti (intruterternim otkrivanjem 2 SLD i sprečavanjem radjanja istih uštada za zajednicu je približno 150.000 EUR);
- Dostupnost opreme i laka primenljivost metoda i postupaka (ultrazvuka);
- Dijagnostičke metode koje će se primenjivati pri skriningu, odnosno otkrivanju bolesti moraju dati pozitivne rezultate i biti dogovor pacijenata i predlagača;
- Test mora biti jednostavan i bezbedan;

Izvodjenje skrininga treba da distribuciju vrednosti između obolelih i zdravih individua sa stepenom detekcije od 60% i lažno pozivnih rezultata od 5%.

Taken from Cuckle HS and WALD NJ (1984) Principles of screening. In Wald NJ Antenatal and Neonatal screening pp 19. Oxford University Press

ANTENATALNI SKRINING KONGENITALNIH ANOMALIJA I DAUNOVOG SINDROMA, KARAKTERISTIKE

Skrining program otkrivanja Daunovog sindroma tokom trudnoće zasniva se na konceptu postojanja rizika trudnice zbog:

1. životne dobi (starosti trudnice) + gestacijske starosti POČETNI RIZIK
2. opterećene anamneze;
3. koncentracije serumskih markera;
4. postojanja ultrazvučnih pokazatelja.

Genetsko savetovalište ima za cilj da porodici, bračnom paru ili obolelom pruži kompletну informaciju zasnovanu na savremenim naučnim saznanjima o prirodi bolesti riziku za potomstvo kao i raspoloživim terapijskim merama

Davenport je prvi započeo s davanjem genetičkog saveta 1910. godine u Sjedinjenim Američkim Državama. Danas ih ima više od 500. Prvo savetovalište u Velikoj Britaniji osnovano je 1946 u Great Ormond Street bolnici u Londonu, a Jevreji su još pre 2000 godina znali za način nasleđivanja hemofilije i oslobadjali su obaveze obrezivanja sinove svih sestara majke koja je imala sina sa bolešću krvarenja, dok sinove očeve braće i sestara nisu isključivali (Nasseov zakon u Talmudu). (13)

Prenatalna detekcija omogućava velikom broju parova koji se u riziku za radjanje dece sa genetskim bolestima da imaju zdravo potomstvo. Eugenika je nauka koja se usko vezana za rad genetskih savetovališta i ima za cilj da omogući bračnim parovima da sagledaju postojanje rizika potomstva od nasleđivanja naslednih bolesti i mogućnost prevencije radjanja bolesnog potomstva kroz ispitivanja ili prekide takvih trudnoća ukoliko se potvrди sumnja na postojanje bolesti.

Rad u savetovalištu ne daje pravo da se genetskim savetom sugerije dalji tok trudnoće već ima za cilj da da genetsku informaciju roditeljima u vezi sa određenim zdravstvenim problemom, i da omogući bračnom paru, ili porodici da sami donešu konačnu odluku o daljem toku trudnoće ukolike se radi o perinatalnoj zaštiti trudnice ili načina lečenja ukoliko je reč o bolesnom detetu.

Iako ne i jedino polje rada prevencija naslednih bolesti najvažnije je polje rada genetskog savetovališta.

Genetsko savetovalište se može definisati kao edukativni proces kojim se želi obolelom članu i njegovoj porodici pružiti na adekvatan način kompletna informacija o prirodi bolesti, omogućiti razumevanje genetike bolesti, način nasleđivanja i mogućnosti koje su na raspolaganju u daljem planiranju porodice. Mogućnost lečenja određene bolesti modificuje težinu rizika, stoga se kroz genetičku informaciju nastoji dati i savremeni stav o mogućem lečenju neke nasledne bolesti.

U procesu rada genetskog savetovališta razlikuje se pet faza

1. uzimanje anamneze i izrada rodoslovnog stabla
2. ispitivanje pojedinih članova porodice
3. postavljanje tačne dijagnoze
4. davanje genetičke informacije
5. registrovanje i praćenje rizične porodice i trudnoće rizične po plod

Jedan od glavnih ciljeva savetovališta jeste da što veći deo reproduktivne populacije bude zahvaćen programom prenatalne zaštite, čime se između ostalog postiže uspešnija prevencija genetskih bolesti, stiče uvid i kompletnija predstava o učestalosti pojedinih bolesti u opštoj populaciji.

Neophodno je porodici predočiti postojeći rizik o učestalosti, prevalenci i incidenci bolesti koja je otkrivena, bilo da se radi o trudnici ili o paru koji dolaze po savet pre trudnoće, kao i rizik ponovnog javljanja u porodici i efektima eventualne terapije ukoliko je ona moguća. Smatra se da je rizik od 10%

velik, 5 % umeren, a ispod 2, 5 % mali. Mogućnost lečenja odredjene bolesti modificuje težinu rizika bolesti.

U genetsko savetovalište radi dobijanja genetske informacije javljaju se:

1. osobe u čijim porodicama ima naslednih bolesti(hromozomski, monogenski, ili poligenski uslovljene bolesti, malformacije i sindromi)
2. osobe koje su nosioci mirnih (balansiranih) translokacija
3. osobe koje imaju ili su u rodoslovu majke imale – urodjene poremećaje morfogeneze(kongenitalne anomalije), odstupanja u razvoju, nedovoljan mentalni razvoj, poremećaj pola, sindromi sa hromozomskim poremećajima i bez njih, metaboličke i endokrine bolesti, bolesti s porodičnom agregacijom, porodice sa uzimanjem u srodstvu, habitualne pobačaje ili mrtvorodjenja.
4. sterilitet ili priprema za van telesnu oplodnju, in vitro fertilitizaciju;
5. usvajanje deteta, adopsiju;
6. trudnice sa 35 godina i starije, muškarci od 50 godina i više a žele potomstvo;
7. trudnice koje su bile eksponirane potencijalnim teratogenima tokom trudnoće ili u prekonceptijskom periodu, lekovi, hemikalije, infekcije, zračenja, hronične bolesti trudnice, endokrine, malne, imunološke, i druga;

Osnovni cilj rada genetskog savetovališta je postavljanje tačne dijagnoze bolesti i davanje genetske informacije u proceni rizika koje ta bolest ima u nasleđivanju za potomstvo, zatim određivanja tipa nasleđivanja, nakon prethodno uzetog rodoslovnog stabla i porodične anamneza i na kraju davanje genetske informacije na osnovu prethodno dobijenih podataka, koja ne sme da bude sugestibilna, već da ostavbi da bračni par ili sama trudnica odluči o daljem toku trudnoće.(13)

U radu se razlikuje davanje genetskih informacija u zavisnosti o kakovom tipu naslednih bolesti se radi:

1. MONOGENETSKE BOLEST

- autozomsnodominantnim bolestima
- autozomno recesivnim bolestima
- X – vezanim dominantnim bolestima
- X - vezanim recesivnim bolestima

2. MULTIFAKTORIJELNE BOLESTI

3. HROMOZOMSKE ABERACIJE

1.4. Istorijat daunovog sindroma

Sindromi kod kojih je utvrđen hromozomski poremećaj poznati su lekarima od davnina, Engleski lekar TOMAS LANGDON DOWN 1866. godine je prvi opisao sindrom koji i danas nosi njegovo ime, Daunov sindrom, uslovljen najčešćom numeričkom hromozomskom aberacijom, trizomijom dvadeset prvog hromozoma i objavio ga u literaturi (1). Opis deteta sa trizomojem 21, dat je tako verno da su i danas na osnovu njega ginekolozi standardizovali ultrazvučne markere u skriningu Daunovog sindroma prvog trimestra trudnoće, od 10 do 14 nedelje(nuhalnu translucenciju i nosnu kost fetusa), minor manformacije prstiju šake u drugom trimestru, oblik glavice ploda spljoštena, brahicefalična glavica u trećem trimestru i drugi markeri slabije ispoljeni i teže uočljivi ultrazvučnim pregledom tokom trudnoće. Trizomija dvadeset prvog hromozoma, odnosno kako se još naziva Lang Daunov sindrom po autoru koji ju je i prvi opisao, prva je otkrivena hromozomska aberacija hromozoma. Još od 1920. godine se mislilo da ljudski kariotip ima 48 hromozoma obzirom da su izolovani hromozomi iz testisa dečaka sa Klinefelterovim sindromom, sve do 1956. godine kada su Tijo i Levan ispravili višegodišnju zabludu i izolacijom i analizom hromozoma konstativali da se u stvari radilo o grešci i da je broj hromozoma u zdravoj ljudskoj populaciji 46. Francuski genetičar Jerome Lejeune 1959 godine, prvi je otkrio da se kod Daunovog sindroma radi o trizomiji 21-vog. para hromozoma. Godine 1968. Valentin i saradnici su prenatalno otkrili trizomiju 21-vog. hromozoma kultivacijom ćelija iz amnionske tečnosti i njihovom analizom.(2)

Od početka šezdesetih godina, pa do današnjih dana hromozomske tehnike su se usavršavale od primene klasičnih metoda pa do molekularnih (PCR).

Pariska konvencija 1971. godine je donela prekretnicu u citogenetici i od tada se upotrebljavaju tehnike traka pomoću kojih je moguće odrediti ponaosob svaki od 23. para hromozoma. Zahvaljujući tome, neprestano se otkrivaju novi i novi sindromi kod kojih je obavezno prisutan i odredjen hromozomski poremećaj. Za sve te sindrome je karakteristično da postoji mentalna retardacija i čitav niz manje ili više zastupljenih fizičkih kliničkih znakova. Ovi znaci detetu daju karakterističan izgled, te on odstupa po izgledu od svojih vršnjaka. Najčešća je hromozomopatija i uzrok mentalne retardacije među novorođenčadima. U 97% se javlja de novo u porodicama bez prethodno opterećene anamneze. Hromozomske karakteristike variraju od čiste trizomije 21 hromozoma u u 95% kao posledice nerazdavanja hromozoma tokom oogeneze, u 4 do 5 % je translokacijski tip, nastale kao posledica Robertsonove translokacije a u 1 % može biti posledica mozaicizma.(1, 2)

1.5. Daunov sindrom, urođene anomalije, citogenetski nalazi

Lekar koji daje savet roditeljima o primeni i značaju skrininga za Daunov sindrom mora da zna granicu izmedju oštećenja deteta i mogućnosti njegovog lečenja ukoliko se bračni par odluči da rodi takvo dete. Pregled istorije Daunovog sindroma ima za cilj da sumira ove informacije. Incidencija

Daunovog sindroma raste sa životnom dobi trudnice i sa 25 godina ona je 1 : 1500, dok je sa 40. godina 1 :100 (Cuckle and Wald, 1990. godina).

Prenatalni skrining Daunovog sindroma je nova oblast u rutinskoj akušerskoj nezi i u Velikoj Britaniji izmedju 1989. i 1993. godine otkriveno je prenatalno 40% aficiranih plodova sa trizomijom 21 (Mutton i saradnici, 1996. godina). Izračunato je da su žene kod kojih je plod bio sa Daunovim sindromom rodile decu sa prisutnim kongenitalnim anomalijama u 50% (srčane mane - 45% i gastrointestinalnog trakta 6%), ukoliko nisu imale spontani pobačaj ili dete nije umrlo u toku trudnoće (oko 25% aficiranih plodova).

Najčešća kongenitalna anomalija sa kojom se takva deca radaju jesu srčane mane (AVD - 42%, VSD - 29%, DAP - 7% i tetralogija FALLOT 3%. Tri četvrtine anomalija gastrointenstinalnog trakta su atrezija duodenuma koja se javlja 300 puta češće kod Daunovog sindroma, nego u normalnoj populaciji (deGrouchiy i Turleau, 1983. godine). Varijacija drugih kongenitalnih anomalija sa kojima se radja dete sa trizomijom 21. hromozoma su drastično redje i odnose se na urinarni trakt - 3%, defekti ekstremiteta - 5% i kongenitalnu kataraktu 1%.(6)

Najveći zdravstveni problem je dužina preživljavanja takve dece, koja zavisi od vrste urodjene mane i stepena oštećenja deteta, kao i od postnatalne nege.

Zdravstveni problemi 69 rođene dece sa Daunovim sindromom, isključujući mentalnu retardaciju do pete godine starosti (Brokes and Alderman, 1996.)

Tabela 1.

MALFORMACIJA	POJAVA %	PROGNOZA %
USM	42%	40% ex
gastrointestinalni defekti	7%	2% op
infekcije (pneumonija i meningitis)	6%	5 ex
leukemija	3%	3 ex
celebralna paraliza	3%	
neka oštećanja vida	3%	
drugi ozbiljni problemi	9%	(hidronefroza, renalna oštećanja

Najčešća hromozomskom anomalijom izazvana mentalna retardacija je Daunov sindrom, gde deca nikada ne dosegnu veći stupanj mentalnog razvoja od deteta starosti od 5 do 7 godine (IQ manji od 65). Uočena je i veza izmedju Alzemerove bolesti i Daunovog sindroma, kod Daunovaca koji su stariji od 40. godine su nadjena neuropatološka oštećenja mozga karakteristična za pomenutu bolest.

Oko 50% deca sa Daunovim sindromom oboleva od megaloblasne leukemije, koja se javlja tokom prvih pet godina života i ima lošu prognozu.

Životni vek ljudi sa Daunovim sindromom je porastao u poslednjih nekoliko godina tako da je 1947. godine (Penros i Smit, 1966.) bio oko 50. godina, ali je svega 47% preživljavalo prvu godinu života, dok je 1980. godine procenat preživljavanja prve godine života bio izmedju 80 i 90% (Alberman, 1996.). Napretkom hirurških tehnika, uočava se porast preživljavanja kod dece sa srčanom manom i smanjenje

smrtnosti u prvih pet godina života, kao i uspešno lečenje mnogih infekcija (pneumonija i meningitisa) upotrebom efikasnijih lekova, kao i produžetak života dece sa leukemijama.

Citogenetska istraživanja

Od 5700 slučajeva Daunovog sindroma registrovanog u Velikoj Britaniji od 1989. do 1993. godine, 95% je bila klasična trizomija, 21, 4% su bile translokacije (Robertson), i 1% je bio mozaik. Nerazdvajanje uzrokuje trizomiju 21. i javlja se kod majki u 80% slučajeva, očeva 9 slučajeva i mitozi 3% (Sherman, 1994. godina). Mada se zna da frekvencija afektiranih trudnoća raste nerazdvajanjem u drugoj mejotičkoj deobi porastom životne dobi, još uvek se ne može sa sigurnošću reći da li je to jedini uzrok i faktor nastanka Daunovog sindroma.

Citogenetski nalazi: u 94% Daunovog sindroma postoji 47 hromozoma i trizomija 21. para, u 2 - 4% translokacija jednog G hromozoma obično na D hromozom, tako da postoji višak G hromozoma pri normalnom broju hromozoma (translokacije) i u 1 - 2 % mozaicizam kod kojeg postoje 2 klona ćelija: jedne sa 47. hromozoma, a druge sa 46. hromozma kojih je obično više. (5)

Rizik za Daunov sindrom kod dece nosilaca translokacije (Conor i Ferguson, 1993. godina)

Tabela 2.

Robertsonova translokacija	Carrier/NOSIOCI	Risk of affected offspring (%second trimester)/ rizik od obolovanja potomstva
14 ; 21	father/OTAC	1
14 ; 21	mother/MAJKA	15
21 ; 22	father/OTAC	5
21 ; 22	mother/MAJKA	10
21 ; 21	either parents/OBA	100

1.6. Klinička slika daunovog sindroma

Oboljenje se na prostoru Vojvodine javlja sa incidencijom 1:739 novorodjenčadi, a prevalencijom 1:320.(3) Trudnice starije od 35 godina imaju povišen rizik za radjanje dece sa ovim hromozomskim sindromom. Incidenca u svetskim razmerama je 1:672 živorodjena deteta. Decu sa ovim sindromom pored zaostajanja u rastu i mentalne retardacije prati i tipičan izgled. Glava: mongoloidni izgled lica sa koso postavljenim očnim otvorima, unutrašnjim epikantusima, povećanim rastojanjem između unutrašnjih uglova oka (hipertelorizam), jezik viri iz usne duplje i često je izbrazdan, visoko nepce, spljoštena glava u prednjem / zadnjem dijametru, tipičan izgled uha sa rolovanim heliksom. Kratak vrat. Abdomen: ispušten, umbilikus spušten i česta umbilikalna hernija. Ekstremiteti: hipotonija, zde-paste šake i stopala sa povećanim rastojanjem između palca i drugog prsta na nogama, zakriviljen peti prst sa bliskim interfalangealnim linijama tj. brazdama zbog male druge falange (brahimezofalangija

petog prsta - malog), linija četiri prsta na dlanu i tipičan nalaz dermatoglifa koji omogućava dijagnozu daunovog sindroma sa tačnošću od 95%. (4)

Kod Daunovog sindroma je često je postojanje udruženih urodjenih anomalija; urodjenih srčanin mana - 60%, duodenalne atrezije i ileusa, pijelektazije sa bubrežnom hidronefrozom i hroničnom bubrežnom insuficijencijom i čestim infekcijama usled sniženog celularnog imuniteta (smanjen broj T ćelija limfocita), kao i maligniteta.

1.7. Skrining programi u medicini

Da bi skrining program bio prihvaćen trebalo bi da zadovolji sledeće kriterijume:

- Dobro definiše bolest, malformaciju ili sindrom;
- Poznatu prevalenciju;
- Poznavanje istorije bolesti sa mogućnošću manje ili više uspešnog izlečenja i lečenja posledica;
- Medicinski značaj bolesti za koju postoji manje ili više efikasno izlečenje;
- Da će primena testa ostvariti finansijski efekat uštete prilikom otkrivanja bolesti (intrauterinim otkrivanjem 2 SLD i sprečavanjem radjanja istih ušteda za zajednicu je približno 150.000 EUR);
- Dostupnost opreme i laka primenljivost metoda i postupaka (ultrazvuka);
- Dijagnostiče metode koje će se primenjivati pri skriningu, odnosno otkrivanju bolesti moraju dati pozitivne rezultate i biti dogovor pacijenata i predlagачa;
- Test mora biti jednostavan i bezbedan;
- Izvodjenje skrininga treba da distribuciju vrednosti izmedju obolelih i zdravih individua sa stepenom detekcije od 60% i lažno pozitivnih rezultata od 5%.

Taken from Cuckle HS and WALD NJ (1984) Principles of screening. In Wald NJ Antenatal and Neonatal screening pp 19. Oxford University Press

ANTENATALNI SKRINING KONGENITALNIH ANOMALIJA I

DAUNOVOG SINDROMA, KARAKTERISTIKE

Skrining program otkrivanja Daunovog sindroma i ostalih hromozomske aberacija ploda, tokom trudnoće, zasniva se na selekciji trudnica kojima će se zbog postojanja rizika predlagati genetsko istivanje a nakčešće aindikacije ubog kojih se radi citogenetsko ispitivanje ploda su sledeće:

1. životne dobi (starosti trudnice) + gestacijske starosti POČETNI RIZIK
2. opterećene anamneze;
3. koncentracije serumskih markera;
4. postojanja ultrazvučnih pokazatelja.

1.8. Genetsko savetovalište

Genetsko savetovalište ima za cilj da porodici, bračnom paru ili obolelom, pruži kompletну informaciju zasnovanu na savremenim naučnim saznanjima o prirodi bolesti riziku za potomstvo kao i raspoloživim terapijskim merama.

Davenport je prvi započeo sa davanjem genetičkog saveta 1910. godine u Sjedinjenim Američkim Državama. Danas ih ima više od 500. Prvo savetovalište u Velikoj Britaniji osnovano je 1946 u Great Ormond Street bolnici u Londonu, a Jevreji su još pre 2000. godina znali za način nasledjivanja hemofilije i oslobadjali su obaveze obrezivanja sinove svih sestara majke koja je imala sina sa bolešću krvarenja, dok sinove očeve braće i sestara nisu isključivali (Nasseov zakon u Talmudu).(13)

Prenatalna detekcija omogućava velikom broju parova koji se u riziku za radjanje dece sa genetskim bolestima da imaju zdravo potomstvo.Eugenika je nauka koja se usko vezana za rad genetskih savetovališta i ima za cilj da omogući bračnim parovima da sagledaju postojanje rizika potomstva od nasledjivanja naslednih bolesti i mogućnost prevencije radjanja bolesnog potomstva kroz ispitivanja ili prekide takvih trudnoća ukoliko se potvrди sumnja na postojanje bolesti.

Rad u savetovalištu ne daje pravo da se genetskim savetom sugerije dalji tok trudnoće već ima za cilj da da genetsku informaciju roditeljima u vezi sa određenim zdravstvenim problemom, i da omogući bračnom paru, ili porodici da sami donesu konačnu odluku, o daljem toku trudnoće ukolike se radi o perinatalnoj zaštiti trudnice ili načina lečenja ukoliko je reč o bolesnom detetu.

Iako ne i jedino polje rada prevencija naslednih bolesti najvažnije je polje rada genetskog savetovališta.

Genetsko savetovalište se može definisati kao edukativni proces kojim se želi obolelom članu i njegovoj porodici pružiti na adekvatan način kompletna informacija o prirodi bolesti, omogućiti razumevanje genetike bolesti, način naslewdjivanja i mogućnosti koje su na raspolaganju u daljem planiranju porodice.Mogućnost lečenja odredjene bolesti modificuje težinu rizika, stoga se kroz genetičku informaciju nastoji dati i savremeni stav o mogućem lečenju neke nasledne bolesti.

U procesu rada genetskog savetovališta razlikuje se pet faza

1. uzimanje anamneze i izrada rodoslovnog stabla
2. ispitivanje pojedinih članova porodice
3. postavljanje tačne dijagnoze
4. davanje genetičke informacije
5. registrovanje i praćenje rizične porodice i trudnoće rizične po plod

Jedan od glavnih ciljeva savetovališta jeste da što veći deo reproduktivne populacije bude zahvaćen programom prenatalne zaštite, čime se izmedju ostalog postiže uspešnija prevencija genetskih bolesti, stiče uvid i kompletnija predstava o učestalosti pojedinih bolesti u opštoj populaciji

Neophodno je porodici predočiti postojeći rizik o učestalosti, prevalenci i incidenci bolesti koja je otkrivena, bilo da se radi o trudnici ili o paru koji dolaze po savet pre trudnoće, kao i rizik ponovnog javljanja u porodici i efektima eventualne terapije ukoloko je ona moguća.Smatra se da je rizik od 10%

velik, 5 % umeren, a ispod 2, 5 % mali. Mogućnost lečenja odredjene bolesti modifikuje težinu rizika bolesti.

U genetsko savetovalište radi dobijanja genetske informacije javljaju se

1. osobe u čijim porodicama ima naslednih bolesti(hromozomski, monogenski, ili poligenski uslov-ljene bolesti, malformacije i sindromi)
2. osobe koje su nosioci mirnih (balansiranih) translokacija
3. osobe koje imaju ili su u rodoslovu majke imale – urodjene poremećaje morfogeneze(kongenitalne anomalije), odstupanja u razvoju, nedovoljan mentalni razvoj, poremećaj pola, sindromi sa hro-mozomskim poremećajima i bez njih, metaboličke i endokrine bolesti, bolesti s porodičnom agre-gacijom, porodice sa uzimanjem u srodstvu, habitualne pobačaje ili mrtvorodjenjas.
4. sterilitet ili priprema za van telesnu oplodnju, in vitro fewertilizaciju
5. usvajanje deteta, adopsiju
6. trudnice sa 35 godina i starije, muiškarci od 50 godina i više a žele potomstvo
7. trudnice koje su bile eksponirane potencijalnim teratogenima tokom trudnoće ili u prekonceptijskom periodu, lekovi, hemikalije, infekcije ili zračenja i druga

Osnovni cilj rada genetskog savetovališta je postavljanje tačne dijagnoze bolesti i davanje genetske informacije u proceni rizika koje ta bolest ima u nasleđivanju za potomstvo, zatim određivanja tipa nasleđivanja, nakon prethodno uzetog rodoslovnog stabla i porodične anamneza i na kraju da-vanje genetske informacije na osnovu prethodno dobijenih podataka, koja ne sme da bude sugest-ibilna, već da ostavbi da bračni par ili sama trudnica odluči o daljem toku trudnoće.(13)

U radu se razlikuje davanje genetskih informacija u zavisnosti o kakvom tipu naslednih bolesti se radi

1. MONOGENETSKE BOLEST

- autozomsnodominantnim bolestima
- autozomno recesivnim bolestima
- X – vezanim dominantnim bolestima
- X - vezanim recesivnim bolestima

2. MULTIFAKTORIJELNE BOLESTI

3. HROMOZOMSKE ABERACIJ

1.9. Incidenca daunovog sindroma

Prevalenca trizomije 21 prema starosti majke i gestacijskoj starosti. Procjenjeni rizik je 1 / broj dat u tabeli (99).

Tabela 3.

godine majke	10	12	14	16	18	20	22	25	30	35	40
20	936	1018	1095	1164	1223	1271	1308	1344	1374	1413	1526
21	924	1005	1080	1149	1208	1255	1291	1327	1357	1394	1506
22	908	987	1062	1129	1187	1234	1269	1304	1334	1371	1,480
23	888	995	1038	1104	1160	1206	1241	1275	1304	1340	1447
24	862	937	1008	1072	1126	1171	1204	1238	1265	1301	1405
25	829	901	969	1031	1083	1126	1158	1190	1217	1251	1351
26	788	857	922	980	1030	1071	1102	1132	1158	1190	1285
27	740	804	865	919	966	1004	1033	1062	1086	1116	1205
28	683	742	798	849	892	927	954	980	1002	1030	1112
29	618	672	723	769	808	840	864	888	908	933	1007
30	549	596	641	682	717	745	766	788	805	828	894
31	476	518	557	592	622	647	665	684	699	718	776
32	404	439	472	502	528	549	565	580	593	610	658
33	336	365	392	417	439	456	469	482	493	506	547
34	273	297	319	349	357	371	382	392	401	412	445
35	218	237	255	271	285	297	305	314	321	330	356
36	172	187	201	214	225	233	240	247	252	259	280
37	134	145	156	166	174	181	187	192	196	201	218
38	103	112	120	128	134	139	143	147	151	155	167
39	78	85	91	97	102	106	109	112	115	118	127
40	59	64	69	74	77	80	83	85	87	89	96
41	45	48	52	55	58	61	62	64	65	67	73
42	33	36	39	42	44	45	47	48	49	50	55
43	25	27	29	31	33	34	35	36	37	38	41
44	19	20	22	23	24	25	26	27	27	28	30
45	14	15	16	17	18	19	19	20	20	21	23

Fetal medicine Foundation, London

Indikacije najčešće za genetsko ispitivanje ploda

1. Životna dob trudnice starije od 34. godine i oca iznad 42;
2. Prethodno dete sa novootkrivenom hromozomskom aberacijom;
3. Postoje neke stukturne hromohomske aberacije u jednog od roditelja (balansirane translokacije);
4. Pozitivna porodična anamneza;
5. Pozitivna akušerska anamneza;
6. Ekspozicija trudnice teratogenima tokom embriogeneze (infekcije, lekovi, zračenja, hemikalije, hronične bolesti);
7. Pozitivan biohemski skrining serumskih markera (AFP, hCG, uES);
8. Pozitivan ultrazvučni skrining fetalnih markera (NT i drugi);
9. Smanjena i povećana količina plodove vode;
10. Intrauterini zastoj rasta ploda;

2.0. Ultrazvučni markeri prvog trimestra trudnoće

Ultrazvučnim pregledom u prvom trimestru trudnoće dijagnostikuje se vitalnost ploda, broj fetusa, vitalitet trudnoće, gestacijska starost i verovatan termin porođaja.

Ultrazvučni skrining prvog trimestra trudnoće u otkrivanju Daunovog sindroma dominantno se bazira na pravilima i standardima koje je postavila Fetalna Medicinska Fondacija iz Londona po preporuci Prof Kiprosa Nikolaidesa i saradnika. (Snijders RJM, Holsgreve W, Cuckle H, Nicolaides KH. 1994)

U periodu između 10 i 14 nedelje trudnoće, u tkivu vrata ploda, u visini vratnog dela kičmenog stuba, fiziološki postoji nakupljanje tečnosti, koja posle 14 nedelje trudnoće preraste ili u vratni nabor ili ukutrašnji epikantalni nabor.(56)

1. Sagitalni presek ploda, uslov za merenje CRL i odradjivanje gestacijske starosti
2. Gestacijska starost trudnoće 10-3 do 14 hbd(CRL 38 mm - 84 mm)
3. Veliko uveličanje plod zauzima 75% slike na ekranu
4. Položaj ploda iznad amnionske membrane u ultrazvučnoj slici jasno razdvojeni
5. Evidentna granica izmedju fetalne kože i amniona, jer se u ovoj starosti trudnoće ove strukture prikazuju kao tanke membrane.
6. Meri se maksimalna debljina translucencije izmedju kože i mekog tkiva koje prekriva cervikalni deo kičme. Kaliperi se postavljaju na liniju kože i meri se spolja unutra(na-na), više puta a u obzir se uzima najveća izmerena vrednost (N.T).

Povećana debljina NT(nuhalne translucencije) od 10 do 14 nedelje trudnoće može ukazivati na postojanje

1. HROMOZOMOPATIJE
2. GENETSKIH SINDROMA
3. ANOMALIJA (ČESTO POSTOJE UROĐENE SRČANE MANE)

Rizik postojanja u predikciji Daunovog sindroma raste sa porastom zadebljanja nuhalne translucencije, preko 2, 5 mm, te se značajno uvećava sa 3 mm, sa 4 mm 8 puta je veći, sa 5 mm je 16 puta veći, ukoliko je 6 mm je 64 puta veći u odnosu na POČETNI RIZIK (background risk) koji se bazira na životnoj dobi trudnice, gestacijskoj starosti trudnoće i prethodne istorije o hromozomopatijama trudnice. (56, 59)

Kada se u početni rizik inkorporiraju vrednosti biohemijskog skrininga, ili ultrazvučnih markera dobijamo prilagodjeni rizik koji povećava senzitivnost skrininga na preko 90 % za hromozomopatije, u odnosu na 30 % koliko iznosi ukoliko se zasniva isključivo na životnoj dobi, ili oko 60% ako se analiziraju biohemski markeri.(34)

2.1. Nosna kost, nuhalna transluicencija, duktus venosus

Analizirani ultrazvučni parametri ploda tokom prvog trimestra trudnoće su:

1. Debljina nuhalne translucencije;
2. Postojanje nosne kosti ;
3. Doplerksa analiza cirkulacije kroz duktus venosus ploda;

1) nosna kost ploda

Prvi put, 2001, 17 novembra, objavljena je studija Prof K. Nicolaidesa i saradnika, zasnovana na zapažanjima iz 1866, dr Langdon Tomas Dauna, i u literaturi iste godine da je česta karakteristika pacijenata sa trizomojom 21 hromozoma bio gubitak elasticiteta kože, koje daje sliku velikog tela deteta, spljoštenog lica i malog nosa.(24)

Ultrasonografskim pregledom ploda od 11 do 14 nedelje trudnoće u sagitalnom preseku, evidentirano je postojanje ili nepostojanje nosne kosti, uz merenje širine nuhalne translucencije kod trudnica kod kojih je indikovana kariotipizacija ploda, bazirana na riziku životne dobi trudnice i širini nuhalne translucencije ploda. Obradjeno je bilo 603 ploda, od 59 sa trizomijom 21 hromozoma 43 nisu imali nosnu kost, senzitivnost 73%, a tri su imali od 603 sa normalnim nalazom kariotipa ploda, te se dobio LR od skoro 150(K.Nicolaides, Simona Cicero et al l2001).

2) nuhalna transluicencija

Predstavlja prisustvo povećane količine tečnosti izmedju kože i mekih tkiva vrata, vratnog dela kicme, koja postoji kod ploda tokom prvog trimestra graviditeta i ne predstavlja patološki na-

laz ukoliko ne prelazi 2 mm. Ukoliko se ultrazvučnim pregledom od 11 -14 nedelje trudnoće izmeri nualna translucencija šira može ukazivati na neka odspanja u stu i razvoju ploda ili postojanje neke hromozomske, genske ili izolovana konatalne anomalije ploda. Oko 33 % lekara smatra da je ta granična vrednost preko ili jednaka 2,5mm, dok 67% lekara za tu graničnu vrednost uzima 3,7 mm ili širu, sa daleko većom predikcijom u odnosu na prvu graničnu vrednost u predikciji kongenitalnih anomalija ploda. Obzirom na cilj predikcije u prenatalnom skriningu granična vrednost od 2 mm se može uzeti sa rezervom i mora biti dopunejna integrativnim dodatnim biohemiskim testovima prvog i drugog trimestra trudnoće, ali i ultrazvučnim pregledima u drugom trimestru, kako bi se poboljšala dijagnostička vrednost prenatalnih skrining testova, ali i omogućila preciznija selekcija trudnica sa povećanim rizikom postojanja neke hromozomopatije ploda ali i ostalih kongenitalnih anomalija. Tada primenom integrativnih testova a većom senzitivnošću može da ukaže na postojanje kongenitalnih anomalija ploda ili hromozomske aberacije, ali i postojanje genskih sindroma. Ona obično spontano nestaje početkom drugog trimestra iako se može zadržati tokom drugog i tokom trećeg trimestra trudnoće, kada može pratiti patološka stanja ploda, kao patološka akumulacija tečnosti iza fetalnog vrata zadržavajući se sa tendencijom povećanja i dajući sliku higroma ili edema nuhalne regije, koji je čest ultrazvučni marker za Tarnerov sindrom(Azar i saradnici 1991). Nuhalni edem ili kako se još naziva vratna brazda, ili vratni nabor, ima različitu etiologiju koja obuhvata trizomije, kardiovaskularna, hematološka obolenja, skeletne displazije, kongenitalne infekcije i neke metaboličke i hematološke poremećaje (Nikolaides i saradnici 1992). Uzrok nastanka higroma po nekim autorima iako još uvek nedovoljno siguran nemogucnost oticanja limfne u donju suplju venu koji rezultira njenim nagomilavanjem u mekom tkivu vrata. Čest prati hromozomske aberacije ploda a najčešće se pojavljuje kod monosomije X, 0 Tarnerovog sindroma. Pokazuje visoku sensitivnost i kao samostalan ultrazvučni marker drugog trimnestra trudnoće može otkriti hromozomske aberacije ploda od 40% do 70 %. (D. Benaceraff i saradnici 1987. god)

Pandy i saradnici su analizirali N.T u predikciji SLD i došli do rezultata da se mogu upotrebjavati od 10. do 14. gestacijske nedelje do 14. četrnaeste te da porastom debljine N.T * 2,5 mm * preko 3 mm imamo 3 puta veću učestalost pojave aneuploidija, sa 4 mm 18 puta veću učestalost, sa 5 mm 28 puta, sa 6 mm 36 puta veću učestalost aneuploidija. Takođe uočen je i porast spontanih pobačaja kod trudnica sa porastom debljine translucencije tako da imamo odnos 3mm - 2%, ako je N.T 4 mm - 4 %, a N.T 5 mm i veće 13 %.

Skrining N.T značajno pomaže u predikciji daunovog sindroma ploda i sa ostalih hromozomskim anomalijama ali može nam ukazati i na postojanje drugih patoloških stanja ploda, uključujući hronične anemije, infekcije, urođene srčane mane, metabolička oštećenja, i poistovanje izolovanih kongenitalnih malformacija i razne genske sindrome kao i hromozomska oštećenja ploda (Nikolaides KH, Shawwa L, Brisot M, Snijders RJ 1993 (59, 62, 67).

Važno je naglasiti da DEBLJINA NUHALNOG EDEMA-VRATNOG NABORA PLODA od 14 gestacijske nedelje trudnoće, i NUHALNE TRANSLUCENCIJE tokom prvog trimestra 10 do 14

gestacijske nedelje kao ultrazvučni markeri SAMOSTALNO mogu povećati senzitivnost skrininga na Daunov sindrom i uticati na validnu selekciju trudnica sa povećanim rizikom za Daunov sindrom ploda, ali i druge aneuploidije. Po Benacerafovoj imaju veoma veliku verovatnoću rizika i senzitivnost, ali ne postoje usaglašeni stavovi o stvarnoj senzitivnosti debljine vratnog nabora ploda od 15 nedelje trudnoće u predikciji Daunovog sindroma, jer se ona razlikuje od studije i autora do drugih studija i autora ali je u proseku negde izmedju 20 i 60. Što praktično znači da svaki drugi odnosno svaki peti plod (ukoliko je LR 20) sa vratnim naborom, jednakim ili debljim od 6 mm, može poostojati kod trizomije dvadeset prvog hromozoma, nekom drugom hromozomskom aberacijom, enskim sindromom ili postojanjem srčane mane ili nekog drugog ogana ploda k izolovan malformacija. (25)

Za razliku od drugih trizomija, trizomije (18, 13), poliploidija, imaju u više od 80% udružene strukturne anomalije ploda koje se mogu lakše ultrazvučno uočiti nego kod Daunovog sindroma.

3) duktus venosus (Dopplerska analiza cirkulacije, postojanje a talasa)

Poslednjih godina sve je učestalija primena dopplerskih ispiivanja u prenatalnoj sonografiji i skriningu kongenitalnih anomalija, sa posebnim osvrtom na predikciju daunovog i ostalih hromozomskih sindroma, kod kojih je često postojanje neke od urođenih srčanih mana. Prvo je bila analizirana kod suktus venosusa, a potom postojanje trikuspidalne regurgitacije, ali i u prvom i drugom slučaju ona je ukazivala na učestalije posotojanje daunovog sindroma ili srčane mane. Odsustvo alfa talasa predstavljalo je regurgitaciju krvi za vreme sistole iz desne pretkomore, a moglo se doplerski registrovati. Iako po nekim studijama kao ultrazvučni marker ima visoku senzitivnost, još uvek se ne smatra obaveznim pregledom pri ultrazvučnom skriningu prvog trimestra u predikciji daunovog sindroma ili urođenih srčanih mana. Međutim kad je moguće treba uzeti u obzir njegovo postojanje, obzirom na značaj koji mu mnogi autori pridaju.

2.2. Biohemski fetalni serumski markeri

Neinvazivna prenatalna dijagnostika (ultrazvučna i biohemski), značajno pomaže u validnoj proceni postojanja euploidija i mogućava pavilan odabir trudnica kojima će biti predloženo genetsko ispitivanje ploda, zbog povećanog rizika, iz uzoraka dobijenih invazivnim metodama. Kod u odabiru trudnica sa većim rizikom ploda sa Daunovim sindromom i stopom otkrivanja od 69% uz 5% lažno pozitivnih rezultata, kod primene labatorijskih skrininga poželjan je ultrazvučni pregled trudnice i određivanje tačne ultrazvučne strosti ploda. Da bi rezultati bili što tačniji, a procenat lažno pozitivnih rezultata što manji, kao i broj invazivnih dijagnostičkih procedura poželjno je da im prethodi ultrazvučno pregled ne stariji od pet dana. Rezultati koji se dobijaju pri biohemiskom skriningu fetalnih markera zavise od ultrazvučne starosti ploda kao i interpretacija rezultata i procena rizika postojanja daunovog sindroma. Vrednosti testa zavise i od životne dobi trudnice, telesne težine, metaboličkih poremećaja (šećerna bolesti, bolesti štitne žlezde i drugih) a određuju se kompjuterski. Što je trudnica starije životne dobi test je precizniji (90%, a kod mlađih je manje

senzitivnosti (40%). Rezultati biohemijskog skrininga fetalnih markera i ultrazvučnog pregleda tokom prvog i drugog trimestra graviditeta, značajno pomažu selekciju trudnica kod kojih treba savetovati genetsko ispitivanje ploda i stopa otkrivenih aneuploidija dostiže 76 %, uz 5, 5% lažno pozitivnih rezultata (16, 28, 29, 45)j, (41) Biohemijski skrining prvog trimestra ima senzitivnost do maksimalno 70%, dok drugog trimestra zavisi od životne dobi trudnice, ali i studije i autora na koga se vrednosti oslanjaju, ali njegove vrednosti variraju do maksimalnih 70%. Međutim sigurno je da ni jedan neinvazivni skrining test primenom fetalnih biohemijskih markera, sam ne daje dovoljno precizne rezultate, već tek njegova primena sa ultrazvučnim skriningom povećava njegovu senzitivnost na preko 90%.

Biohemijski markeri

Poreklo:

1. Fetalno
 - AFP (alfa feto protein)
 - DHEAS
 - 10-OH-DHEAS
2. Fetoplacentarno Estriol
 - nekonjugovani i konjugovani
3. Placentarnog porekla - hCG (humani horionski gonadotropin)
 - alfa free i beta free horionski gonadotropi
 - humani placentni plahtogen (HPL)
 - SP1 i hibinA.

Upotreboom skrininga baziranog na životnoj dobi trudnice i biohemijskim markerima u kombinaciji, postiže se veći stepen detekcije oštećenih plodova. Po nekim studijama i do 60% Daunovih sindromase može otkriti tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, dok je isključivo primenom životne dobi procenat detekcije oko 30%. Cilj skrininga bilo biohemijskih, samostalno ili u kombinaciji sa životnom dobi trudnice i ultrazvučnim markerima jeste da se poveća stepen detekcije plodova sa Daunovim sindromom i spriči radjanje istih (životna dob 30%), životna dob + biohemijski skrining (Tripl test- alfa fetoprotein, horionski gonadotropni hormon, nekonjugovani estriol) je oko 60%. (43, 42, 41)

Faktori koji utiču na koncentraciju fetalnih markera:

1. gestacijska starost trudnoće;
2. višeplodnost, blizanačka trudnoća;
3. šećerna bolest;
4. telesna masa trudnice;
5. nikotin;
6. paritet.

U okviru biohemijskog skrininga fetalnih markera u drugom trimestru graviditeta od postojećih i najčešće primenjivanih, najveću senzitivnost ima horionski gonadotropin čije koncentracije su povišene u trudnoćama sa Daunovim sindromom, približno veće od 2 MOM, dok najčešće primenjivani serumski marker alfafetoprotein ima pad koncentracija u proseku ispod 0,7 MOM kod aficiranih plodova SLD, kao i koncentracija nekonjugovanog estriola koji su fetalnog i fetoplacentarnog porekla. Takođe, alfafetoprotein se koristi često i u otkrivanju oštećenja moždanog stabla i kičmenog stuba kada ima i izrazito visoke vrednosti koncentracija u odnosu na očekivane vrednosti. Vrednosti svih biohemijskih markera zavise od starosti trudnoće, te je veoma važno odrediti tačnu starost trudnoće ultrazvukom merenjem biparietalnog prečnika i eventualno dužine butne kosti koje se koriste u određivanju starosti trudnoće drugog trimestra. MOM-ovi su vrednosti koje se dobijaju iz količnika dobijenih i očekivanih koncentracija biohemijskih markera za odgovarajuću starost trudnoće(40).

a) alfa-protein (AFP)

Alfa-fetoprotein je onkofetalni glikoprotein molekulske mase oko 70.000 koji se sastoji od jednog polipeptidnog lanca i oko 4,5% ugljenih hidrata.

Alfa-fetoprotein počinje da se stvara tokom prvog trimestra trudnoće u žumančanoj kesici, tokom drugog trimestra u fetalnoj jetri i u nekim organima gastrointestinalnog trakta. U plodovu vodu dospeva putem urina fetusa iz koje se resorbuje preko plodovih ovojaka i dospeva u cirkulaciju trudnice, tako da se njegova koncentracija može odrediti i iz plodove vode i iz krvi trudnice. U serumu trudnica postoji porast koncentracije u periodu od 8 nedelje trudnoće do 14 kada dostigne maksimum, a potom lagano pada do porodjaja.(47).

Sve vrednosti AFP manje od 0,7 MoM a, vrednosti beta HCG iynad 2,2 MoMa, nekonjugovanog estriola(uE3) ispod 0,6 MoM a raste rizik radjanja dece sa Daunovim sindromom.(27) Uporedjivanjem vrednosti biohemijskih skrininga AFP i beta HCG ima senzitivnost od 60% do 70%, a uyrast trudnice(dob) uj ultravuk senzitivnost skrininga raste na preko 90%.

Vrednosti koncentracija AFP u serumu trudnica koje su visoke sa vrednostima preko 2,5 MoMa se koristi u otkrivanju defekata struktura mozga i kičmenog stuba sa senzitivnoscu i do 90%, uz dokazivanje prisustva acetil holinesteraze u plodovoj vodi. Visoke vrednosti mogu postojati i kod smrti ploda, krvarenja, multiplih trudnoca i drugih kongenitalnih malformacija ploda, a cesto je koncentracija AFP visoka, a radi se o zdravom plodu.

Pripisuje mu se uloga u imunosupresivnim procesima i metabolizmu estrogena. Otkrio ga je 1963. godine Adalev. Alfa-fetoprotein je onkofetalni marker sa značajnom ulogom i u dijagnostici malignih stanja organizma. Referentni nivoi alfa-fetoproteina u serumu se kreću od 2 do 10 ng/ml. Povišene vrednosti nadjene su kod primarnog karcinoma jetre, ciroze jetre, hronih procesa na jetri, tumorajnjika i u trudnoću kod stanja plodakoga su često praćena oštećenjem moždanog stabla,kičmenog stuba ili trbušnog zida. U fiziološkim uslovima njegov porast u cirkulaciji se zapaža isključivo tokom

trudnoće. U patološkim stanjima trudnice, kao i kod postojanja kongenitalnih anomalija ploda, bilo hromozomskih ili ne, zapaža se variranje koncentracija u odnosu na očekivanu vrednost. Prisustvo povišenih koncentracija alfa-fetoproteina u cirkulaciji van graviditeta može pokazivati, osim na izvesna maligna oboljenja, pogotovo jetre i jajnika, i na recidive malignih procesa nakon terapijskih procedura. Koncentracije alfa-fetoproteina mogu se analizirati kako iz krvi trudnice, tako i iz plodove vode, uz prisustvo acetilholinesteraze, kada u stanjima oštećenja kičmenog stuba pokazuje izrazito visoke koncentracije (spinabifidaaferta). (44)

Tabela. 4. Fetalne abnormalnosti i koncentracije alfa feto proteina, onkotumor markera

Fetalne abnormalnosti i koncentracije AFP

abnormalnosti	mehanizam
VEROVATNE	
Anencefalus	Curenje fetalnog seruma ili CSF
Spinabifida	Curenje fetalnog seruma ili CSF
Gastrošiza	Curenje fetalnog seruma ili CSF
Kongenitalna nefroza	Defektna bubrežna reabsorcija
Fetalna smrt	Autoliza fetalnog tkiva
Fetalni teratom	Sinteza tumora
MOGUĆE	
Trizomija 18. para hromozoma	NTD
Meckelov sindrom	NTD
Duodenalna-ezofagealna atrezija	Defekt fetalnog tkiva
Renalna ageneza	Oligoamnion
Uretralna obstrukcija	Oligoamnion
Policistični bubrezi	Defektna fetalna reabsorcija
Tarnerov sindrom	Transudat cističnog higroma
Trizomija 13	CSF

Koristi se kao jedan od glavnih biohemijskih fetalnih serum markera u II trimestru graviditeta, u skriningu Daunovog sindroma ili detekcije defekta kičmenog stuba. Prilikom oštećenja ploda dolazi do promena u koncentracijama, tako da kod defekta kičmenog stuba NTD imamo visoke koncentracije u odnosu na očekivane za gestacijsku starost (preko 2,5 MOM), dok je kod postojanja Daunovog sindroma uočen pad koncentracija za ispod 0,7 MOM. Može se takodje upotrebiti u skriningu i sa drugim biohemijskim markerima hCG i uES, kao i sa ultrazvučnim skrining markerima kako bi se povećala senzitivnost i stopa detekcije oštećenih plodova invazivnim metodama dijagnostike.

Verovatnoća rizika kod niskih koncentracija alfa-fetoproteina ispod 0,4 MOM-a je LR 3, što ukazuje na tri puta veći rizik postojanja ploda sa Daunovim sindromom u odnosu na rizik životne dobi i starosti trudnoće.

b) horionski-gonadotropin (hCG)

Horionski gonadotropin je najčešće analizirani serumski marker za Daunov sindrom. Rezultati 18 studija, Bogart i saradnici 1992. godina, koji su publikovani kod trudnica sa fetusom afektiranih SLD i bez afekcije, baziranih na 556 afektiranih trudnoća, SLD je bio 2,05 MOM za sve starosti gestacije. HCG je gliko protein koga sačinjavaju dve subjedinice: alfa i beta. Alfa se sastoji od 92 aminokiseline i identična je nekim hormonima (LH, FSH i TSH), ali beta subjedinica je hormon specifičan za horionski gonadotropin i čine ga 145 aminokiselina. Alfa subjedinica je kodirana genom na 6. paru hromozoma (kao i HLA za dijabetes melitus), dok je beta subjedinica kodirana sa 7 gena na 19. paru hromozoma i samo zajedno deluju aktivno.(45)

Koncentracija Free beta komponente je oko 0.5% koncentracije totalnog horionskog gonadotropina.

Sinciciotroblast stvara stvara horiogonodotropin. Pojavljuje se u krvi majke, ubrzo nakon implantacije fetalnog ovuma i raste rapidno oko 9. do 10. nedelje trudnoće, a potom imamo pad do 18. nedelje. Oko 15. nedelje alfa subjedinica predstavlja kvantitativno veliki kvantum horionskog gonadotropina, dok beta subjedinica pada, dok u drugom trimestru graviditeta u analizama koristimo izračunavanja koncentracija totalnog horionskog gonadotropina. Obzirom na senzitivnost, rast i padove koncentracija pojedinih frakcija HCG, predlaže se analiza slobodnog beta gonadotropina u prvom trimestru graviditeta, a totalnog u drugom trimestru, kako bi validnost rezultata bila veća. (46)

Horionski gonadotropin je fetalni serum marker placentnog porekla, čije koncentracije kod ploda sa Daunovim sindromom pokazuju porast za preko 2 MOM-a u velikom broju studija. Tako da se verovatnoća rizika povećava (LR) za 5 puta u odnosu na postojeći rizik uslovjen životnom dobi trudnice i gestacijskom starošću(47)

c) placentni plazma-protein trudnoće (PAPPA)

To su gliko proteini koji se stvaraju u posteljici i imaju značaj kako u evaluaciji fetoplacentarne jedinice u kasnijem periodu trudnoće tako i prvom trimestru gde uz horionske gonadotropne hormone i ultrazvučni skrinig značajno utiču na skrinig Daunovog sindroma prvog trimestra graviditeta.

d) ne konjugovani estrol (uE3)

Koncentracije u serumu majke ovog serum markera drugog trimestra trudnoće u skriningu Daunovog sindroma pokazuju pad kod trudnica sa Daunovim sindromom (Canick et al., 1988 Wald et al., 1988 a). Ukolikose primenjuje u biohemnijskom skriningu sa AFP iHCG, kao tripl skrining povećava senzitivnost neinvazivnog skrininga Daunovog sindroma.

2.3. Ultrazvučni marker drugog trimestra trudnoće, klasifikacija po stepenu (Snajders 1988.,...)

Utrazvučno skrining trudnica tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, prepoznavanje i prematalno ultrazvučno otkrivanje fenetipskih karakteristika, koje u visokom procentu karakterišu hromozomopatije ploda, a vidljive su često odmah po rođenju novorođenčeta, danas predstavljaju obavezani deo prenatalnog ultrazvučnog pregleda. Otkriveni sami ne predstavljaju otkrivenu hromozomopatiu ploda niti dete sa Daunovim sindromom, već daju informaciju o nejgovom mogućem postojanju. Brfajne studije navode povezanost protoka u duktus venpozusa (DV) i postojanje hromozomopatije ploda. Doplerskim merenjem umesto bifazičnog pulzatornog talasa nalazi postojanje promjenjenog talasa i postojanje karakteristične krivulje, prvi talas predstavlja sistolu desne komore fetalnog srca, drugi talas dijastolu komore a treći sistolu desne pretkomore. Izostanak dijastolnog protoka, ili inverzija a talasa predstavlja patološki nalaz i nalazi se u aneuploidnih fetusa u 59-93 %, a u hromozomski normalnih u 3-21%, a meri se na poprečnom preseku fetalnog abdomena u visini želuca ili na uzdužnom preseku ploda.

Oko 50% svih plodova sa trizomijom 21 hromozoma ima bar jedan strukturni defekt ili najmanje jedan od sledećih Markera otkrivenih ultrazvučnim pregledom izmedju 16 i 22 nedelje trudnoće (Nyberg 1998, Johnson 1998) (56)

Ukoliko se pri ultrazvučnom pregledu od 16 do 22 nedelje ne nadje nijedan od navedenih ultrazvučnih markera rizik za trizomiju 21 hromozoma je za oko 50% osnovnog rizika, formiranog na osnovu starosti trudnice, gestacijske starosti trudnoće i anamneze.

Rizik za postojanje hromozomskih aberacija i Daunov sindrom postoji kod svih trudnica, ne zavisno od životne dobi i zavisi od gestacijske starosti i prethodnih trudnoća, i zove se POČETNI RIZIK. Zasniva se na većoj incidenci Daunovog sindroma sa godinama trudnice, raste što je trudnica starija, i sa manjom gestacijskom starošću trudnoće, oko 30% od ukupnog broja plodova sa trizomijom 21 para hromozoma biva spontano pobačen. (58)

Medjutim ukoliko se ultrazvučnim pregledom ploda otkrije neki od ultrazvučnih markera koji se češće pojavljuju kod fetusa sa trizomijom 21 para hromozoma i ukoliko i njih koristimo poboljšanju senzitivnosti skrininga govorimo o PRILAGODJENOM RIZIKU, koji dobijamo korekcijom postojećeg takozvanog POČETNOG RIZIKA baziranog na starosti majke i gestacijske starosti trudnoće.

Obzirom da sa godinama života majke povećava rizik od trizomije 21 hromozoma i da se od ukupnog broja začetih plodova sa trizomijom 21 hromozoma oko 30 % umre od 12 gn do porodjaja (Snijders i saradnici 1998), incvidencija je veća sa godinama trudnice i sa manjskom gestacijskom starošću.

SEKVENCIJSKI SKRINING je ustvari izračunavanje rizika na osnovu POČETNOG RIZIKA i RIZIKA dobijenog korekcijom početnog, množenjem sa faktorom testa koji je primenjen u skriningu Daunovog sindroma a odnosi se kako na ULTRAZVUČNE MARKERE već i na BIOHEMIJSKE MARKERE (AFP, b HCG, uESTRIOL, PAPPA)

Korekcija početnog rizika je takođe neophodna ukoliko je trudnica u prethodnim trudnoćama rodila deta sa trizomojom 21 hromozoma ili prekinula trudnoću a razlog je bio otkriven plod sa trizomjom 21 heomozoma genetskim ispitivanjem. Tada je početni rizik za 0.75% viši od početnog rizika. Po nekom autorima rizik je viši i za čitav 1 % u tekućoj trudnoći.

Biohemski skrinizi se smatraju obaveznim u zemljama Zapadne Evrope sa visokim procentom lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata, ali imaju ne sumnjivo velik značaj u selekciji trudnica sa povećanim rizikom, jer se smatra da je njihova senzitivnost visoka ukoliko se izračunavaju u biohemskim laboratorijama kompetentnim i zvanično priznatim za takva ispitivanja i iznosi do 60 %.

Obično se biohemski skrining primenjuje prvi, nakon izračunavanja početnog rizika, a koncentracije serumskih markera često odstupaju od očekivanih vrednosti ukoliko postoji oštećen plod ili hromozomska aberacija. Po mnogim studijama rizik se povećava (LR je 3) za AFP ispod 0.4 MoM a, a (LR je 5) za bHCG veći od 2.MoM a kada je plod sa trizomjom 21 hromozoma.

Mogu se podeliti po više osnova, od onih koji u istim sistemima, vremenu nastanka, povećanom riziku i uticaju na sekvenčni skrining pa do jedne koja ih je klasifikovala od onih sa malim rizikom pa do onih sa većim rizikom za daunov sindrom(56,57,58)Ukoliko se ultrazvučnim pregledom trudnice od 14 do 20 nedelje trudnoće ne uoči nijedan od dole navedenih markera smatra se da se početni rizik, baziran na životnoj dobi trudnice i starosti trudnoće smanjuje za 50%. Dve trećine plodova sa Daunovim sindromom imaju jedan od dole navedenih ultrazvučnih markera drugog trimestra trudnoće.

1. NEŽNI MARKERI (faktor 1.1 do 1.9)

- blaga hidronefroza
- cista pleksusa horioideusa
- brahicefalija

2. SREDNJI MARKERI (faktor 2.0 do 4.9)

- skraćeni ekstremiteti, butna kost, nadlaktica
- hiperehogeni fokus u levoj komori srca
- blaga ventrikulomegalija
- plućni izliv

3. SNAŽNI MARKERI (faktor veći od 5.0)

- vratna brazda deblja od 6 mm
- hiperehogeno crevo (L.R 5.5)
- klinodaktilija
- hipoplazija petog prsta
- atrezija duodenuma
- atrioventrikularni septalni defekt

2.4. Vratni nabor, butna kost ploda

ZADEBLJANJE NUHALNE REGIJE, VRATNOG NABORA (BRAZDE): predstavlja najčešće meren i analiziran ultrazvučni marker drugog trimestra trudnoće u skriningu i predikciji Daunovog sindroma sa tačnošću od 40% nekom autorima, a do 70% po drugim.

Meri se na transverzalnom subokcipitobregmatičnom preseku fetalne glavice pri čemu se moraju uočavati strukture malog mopzga, talamus, i okcipitalne kosti. Merenje se vrši kaliperima od spoljnje ivice okcipitalne kosti do spoljne ivice kože ploda u nuhalnoj regiji. Metodologiju je postavila D.Benacerraf. Nalaz je validan ukoliko se merenje vrši od 15 nedelje do 20 nedelje trudnoće a BPD odgovara od 28 mm do 50 mm. (29)

SKRAĆENI EKSTREMITETI, DUŽINA NAD KOLENICE ILI NAD LAKTICE

Ultrazvuci markeri drugog trimestra trudnoće ukoliko postoje izolovano i imaju nisku senzitivnost u predikciji daunovog sindroma ili ostalih euploidija mogu biti samo faktor koji u integrativnim ultrazvučnim skrining pregledima dobijaju veći značaj. ukoliko je butna kost kraća od 5 percentile, izračunava se ili u odnosu na očekivanu dužinu za gestacijsku starost ili u odnosu na biparijetalni prečnim glavice ploda i izolovan povećava rizik za 2.5 puta od osnovnog, baziranog na životnoj dobi trudnice i gestacijskoj strosti trudnoće. Kao granična vrednost se smatra 0.91, sa relativno malim LR, verovatnoćom rizika u odnosu na druge ultrazvučne markere. Ima značaj zato što se ultrazvučno lako može izmeriti pri određivanje gestacijske ultrazvučne starosti ploda, a zajedno sa debljinom vratne brazde predstavlja ključni i osnovni marker u skrinigu drugog trimestra graviditeta u predikciji daunovog sindroma i ostalih aneuploidija. Granična vrednost ukoliko se analizira njena dužina u odnosu poprečni prečnik glavice je ispod 0,6. U prenatalnim ultrazvučnim itegrativnim skrining testovima drugog trimestra trudnoće po Benacerafovom sa debljinom vratnog nabora>, == 6 mm senzitivnost im varira od 60 do 70 %..

2.5. Ultrazvučni markeri, drugog trimestra trudnoće

* **BLAGA HIDRONEFROZA:** javlja se kod 25% plodova sa trizomojom i definiše kao proširenje karlice od 4 mm pa na više u Antero posteriornom pregledu ultrazvučnom izmedju 15 nedelje i 2° nedelje trudnoće. Iako često nema nikakav patološki značaj kao izolovana sa povećanim rizikom 1.5 puta u odnosu na osnovni, početni rizik, ukoliko se javi sa pridruženim anomalijama taj rizik za Daunov sindrom se povećava (30).

* **URODJENE SRČANE MANE:** su česti pratioci hromozomske aberacija, pa i Daunovog sindroma, i mogu se otkriti i početkom drugog trimestra trudnoće pregledom četiri srčane šupljine, oko 18 gn, a fetalnom ehokardiografijom nakon 22 gestacijske nedelje čak i mali defekti koji se obično ne uoče rutinskim ultrazvučnim pregledom. Smatra se da oko 40% Daunovih sindroma ima urodjenu srčanu manu sa visokim precentom verovatnoće rizika. Najčešći je AVD atrioventrikularni kanalni defekt, dok su drugi VSD, ventrikularni septum defekti pogotovo ukoliko sui

minimalne teško mogu ultrazvučno otkriti pre 2° nedelje trudnoće, zatim Tetralogija Fallot, i druge koje se javljaju izuzetno retko.

* **DUODENALNA ATREZIJA ili STENOZA:** veoma specifičan ultrazvučni marker za Daunov sindrom sa karakterističnim ultrazvučnim nalazom / DOUBLE BUBBLE/ praćen povećanom količinom plodove vode i migućnošću vidjenja često tek nakon 24 gestacijske nedelje trudnoće. Javlja se po nekim autorima u 30% fetusa sa Daunovim sindromom a po drugim kod 15 %, ali ima veliki značaj i u predikciji Daunovog sindroma kao i po pitanju etike i prekida takvih trudnoća.

* **HIPEREHOGENO CREVO:** iako se na nalazi često, svega u oko 0.5 fetusa, i često nije praćen kao ultrazvučni marker pominje se zbog svoje specifičnosti prilikom ultrazvučnog pregleda, ima izgled kosti na poprečnom preseku grudnog koša i čest je pratilac intraamnionskih krvarenja, ali može se pojaviti kod cistične fibroze ploda ili intauterinih infekcija a njegovo popstojanje ukaže na mogućnost hromozomske aberacije ploda.

* **HIPEREHOGENI INTRAKARDIJALNI FOKUS:** je često vidjen u levoj srčanoj komori kao odsjaj papilarnog mišića, i u retkim slučajevima prati urodjene srčane mane ili hromozomske aberacije ploda, uočen ultrazvučno kod 18% fetusa sa trizomijom 21 hromozoma dok je vidjen samo kod 5% fetusa sa normalnim kariotipom.

* **SANDAL FUT:** je vidjena često kod plodova sa hromozomskom aberacijom kao širok ugao izmedju palca na nozi ploda i drugog prsta stopala.

* **CISTE PLEKSUSA HORIOIDEUSA,** se nalaze i oko 1 do 2 % svih trudnoća i njihov značaj u patologiji hromozomopatija je minimalan pogotovo ukoliko se javljaju unilateralno. Bilateralna njihova pojava može da prati druge trizomije, 18 para hromozoma a ponekad i Daunov sindrom. Ukoliko se pojavljuju kao izolovani rizik za trizomije 18 i 21 je 1.5 puta veći od osnovnog.

* **CISTIČNI HIGROM, NEIMUNI FETALNI HIDROPS** sa incidencicom kod hromozomske aberacija i do 50%

* **KLINDAKTILIIJA, SINDAKTILIIJA, APLAZIJA, HIPOPLAZIJA SREDNJE FALANGE MALOG PRSTA ŠAKE,** mogu ukazivati na postojanje kongenitalnih anomalija ploda a posebno na hromozomske aberacije tipa numeričkog karaktera ploda

* **HIPERTELORIZAM** pojavljuju se u sklopu udruženih genskoh sindroma, kongenitalnih anomalija, hromozomskih sindroma, najčešće poliploidija i Edwardsovog sindroma, ali kod alkoholnih sindroma ili postojati i izolovani ne poznate etiologije ne predstavljajući bilo kakvo odstupanje građe ploda

* **MAKROGLOSIA** u sklopu enskih sindroma

* **OMFALOKELA** u sklopu hromozomskih sindroma

* **IINTRUTERINI ZASTOJ RASTA PLODA (10%-15%) IUGR** simetrika u sklopu hromozomskih aberacija, intauterinih infekcija ploda ili vaskularnih komplikacija posle 28 nedelje trudnoće

* OSTALI ULTRAZVUČNO TEŠKO UOČLJIVI STRUKTURNI DEFEKTI PLODA kod genskih sindroma ili kao izolovani često ne poznate etiologije koji se ispoljavaju tek po rođenju u neonatalnom periodu (neki tumori bubrega, mozga,...

Postojanje više od jednog ultrazvučno otkrivenog markera znatno povećava rizik postojanja rizika i pomaže u prenatalnom otkrivanju hromozomopatija ploda i naziva se kumulativni rizik.

Tokom 2000 godine CESDI (UK) je postavio kriterijume u predikciji Daunovog sindroma i drugih trizomija koje se najčešće pojavljaju (18 i 13). Program je napisao i sastavio DJR Hutchon a obuhvatao je serum skrinig i ultrazvučni skrining (za CRL od 38 do 84 mm, merenjem Nuhalne Translucencije u periodu od 10 do 14 gestacijske nedelje, veći od 3mm i debljinu Regio Nuhe za starost trudnoće merenjem BBiparijetalnog prečnika glavice ploda od 28 mm do 50 mm, od 14 do 20 nedelje trudnoće po standardima i metodologiji koje su postavili Fondacija Za Fetalnu medicinu u Londonu, skrining od 10 do 14 nedelje trudnoće i po metodologiji koju je postavila Benaceraff Dejli 1985.god za starost trudnoće od 14 do 20 nedelje trudnoće.

2.6. Fronto-talamično rastojanje

Fronto-talamicna distanca predstavlja rastojanje izmedju unutrasnje strane čeone kosti i prednje krivine talamusa i može ukazivati na postojanje hromozomskeih aberacija ploda prečenih mentalnom retardacijom.

Smanjenje FTD ispod 2 standardne devijacije kao i smanjenje odnosa FTD \ BPD x 100 i nalaz i < 80%, l8 nedelje, odnosno ispod 75 % za 20 nedelje trudnoće ukazuje na atrofiju frontalnog režnja koja može postojati kod mentalne retardacije dece uslovljene postojanjem hromozomskeih aberacija ploda, genskih sindroma ili intrauterinih infekcija ploda. Nalaz se bazira se na povecanju BPD prečnika i smanjenju frontalnog reznja mozga ploda.

2.7. Intra-orbitalno rastojanje, hipertelorizam

Hipertelorizam se pojavljuje kod postojanja kongenitalnih anomalija ploda, u skopu mnogih genetskih sindroma, kako hromozomskeih aberacija tako i genskih, poliploidija, ali i kod alkoholnog sindroma, što je opidanma u literaturi. Kao jedna od izraženih fenotipskih karakteristika dece sa daunovim sindrom je postojanje hipertelorizma. Na osnovi fenotipskih zapažanja ultrazvučno ootkrivena sumnja na postojanje hipertelorizma upućuje na dalje traganje za postojanjem hromozomskeih anomalija ploda i daunovog sindroma ili neke intrauterine infekcije.

Tabela br. 5

TABLICA 3. Srednje (zaokružene) vrijednosti orbitalnih dijamentara (prema Maydenu i sur. 1982).²³

TG	Inter-OD*	Bin-OD**	TG	Inter-OD*	Bin-OD*
11	05	13	26	17	45
12	06	15	27	17	46
13	07	17	28	17	47
14	08	20	29	18	48
15	09	22	30	18	50
16	10	25	31	18	51
17	10	27	32	18	52
18	11	28	33	19	53
19	12	31	34	19	54
20	13	33	35	19	55
21	14	35	36	19	56
22	14	37	37	19	57
23	15	39	38	19	58
24	15	41	39	19	58
25	16	43	40	19	59

* = unutrašnje rastojanje orbita (ili medio-medijalno)

** = vanjsko rastojanje orbita (ili latero-lateralno)

2.8. Cefalični indeks, brahicefalija

Cefalični index, predstavlja značajan ultrasonografski parametar u prenatalnoj ultrazvučnoj diagnostici jer zajedno sa drugim ultrazvučnim pokazateljima može ulazati na postojanje nekih kongenitalnih anomalija ploda, koje postoje kod aneuploidija. Najčešće morfološke anomalije oblika glavice ploda sa teškim posledicama po život i zdravlje ploda su mikrocefalija ili hidrocefalus, ali ne sme se zanemariti ni postojanje brahicefaliye niti dolihcefaliye, koje iako manje značajne u pogledu teržine postojanja mogućeg oštećenja ploda mogu imati značajnu ulogu u predikciji hromozomskih aberacija ploda. Brachicephalija; je ultrazvučni marker trećeg trimestra trudnoće, u predikciji daunovog sindroma i ostalih anuploidija, a na nju ukazuje vrednost cefaličnog indexa većeg od 85%. Može postojati kod nekih hromozomskih aberacija ploda, najčešće daunovog sindroma ali i ulazivati na postojanje drugih hromozomskih ili genskih poremećaja ploda koji se mogu javiti u trudnoći, ali kao i postojanje moikrocefallusa i mikrocefalusa i na mnoge intrauterine infekcije ploda (zika virus, citomegalovirus i ostali). Vrednost cefaličnog indexa ispod 75% upućuje na postojanje dolihcefaliye (izdužene glavice) koja ređe ukazuje na postojanje hromozomskih aberacija već češće postoji izolovano kao posledica nepravilnog položaja glavice ploda.

2.9. Aneuploidije (najčešće hromozom aberacije ploda)

Prenatalna dijagnostika omogućava otkrivanje ne samo daunovog sindroma (trizomije 21 para hromozoma) već i drugih hromozomskeaberacija, numeričkih (trizomije I monozomije, autozomnih I polnih hromozoma) tako i strukturalnih marformacija (npr translokacija, delecija,..). Strukturalne hromozomske aberacije, se ne karakterišu postojanjem karakterističnih ultrazvučnih markera u ranoj trudnoći. Ukoliko se primenom prenatalnih biohemijskih skrining testova tokom prvog ili drugog trimestra, ili prenatalnim ultrazvučnim skrining pregledima posumnja na postojanje numeričkih aberacija ploda njihovo postojanje je se može potvrditi genetskom analizom ploda. Strukturalne hromozomske aberacije, svaka za sebe predstavlja izolovanu i obično se otkrije ili slučajno ili kod ciljanog ispitivanja trudnic, zbog čestih spontanih pobačaja ili pri lečenju steriliteta. Strukturalne aberacije mogu predstavljati problem ukoliko se radio o translokacijama Robertsonovog tipa ili ukoliko se u genetski ispitivanom materijalu otkriju delecije, čije postojanje može značajno uticati na pojavu primarnog steriliteta ili infertilite.

Numeričke hromozomske aberacije se dele na autozomne, polne I na poliploidije.

Najčešće numeričke hromozomske aberacije autozomnih hromozoma pored daunovog sindroma sa incidencijom od oko približno 1: 700, (incidence zavisnosti od životne dobi trudnice, što je trudnica starija učestalost pojave daunovog sindroma je veća- 45 godina 1:32, a sa 35 -godina 1:350), Patau sindrom (47, XX+13), I Edwrdssoovog sindrom ((47, XX, +18),.. Incidenca za Patau sindrom je 1.20.000, dok je za Edwardsov sindrom 1: 10 000.Značaj ima I postojanje polnih numeričkih hromozomskeaberacija, monozomija X, Tarnerov sindrom(45, X0) ili postojanje trizomija tipa 47, XXX ili 47, XXY(Klinefelterov sindroma). Postojanje poliploidija, najčešće tipa poliploidija 69, XXX ili XYY ima tetraploidijaju 92, XXXX, je retko kad dijagnostikovano kod novorođenčadi.jer se takve trudnoće završavaju u prvom trimestru spontanim pobačajima ili u trećem fetalnom smrti.

U predikciji najznačajnijih numeričkih hromozomskeaberacija ploda, ultrazvučnim pregledima u drugom trimestru trudnoće treba tragati za karakterističnim morfološkim, strukturnim promenama ploda ili za postojanjem soft, skrivenih, ultrazvučnih markera. Ultrazvučni markeri mogu uputiti na njihovo postojanje koje će se genetskom analizom kariotipa ploda I potvrditi.

Pažljivim sonografskim pregledima I traganjem za navedenim ultrazvučnim markerima može se posumnjati na postojanje hromozomskeaberacija ploda,a genetskim ispitivanjem I potvrditi analizom kariotipa ploda.

3.0. Prenatalne invazivne dijagnostičke metode, indikacije, komplikacije

Za mnoge trudnice invazivne dijagnostičke metode prenatalne dijagnostike su neophodne kako bi se potrdila sumnja ili isključio rizik postojanja bolesnog deteta tokom trudnoće.Ne invazivnim metodama, ultrazvučnim pregledima ekspertiznim, ultrazvučnim aparatima visoke rezolucije može se otkriti postojanje strukturalnih oštećenja ploda, koja često prate hromozomske aberacije, ali se nikad ne mogu otkriti hromozomske aberacije ili genska oštećenja za čiju dijagnostiku

su neophodne hromozomske ili genetske analize PCR. Invazivne prenatalne dijagnostičke metode se uvek izvode pod kontrolom ultrazvuka i skoro 100% su bezopasne po plod ili trudnicu (0.5%) spontanih pobačaja. (89)

Koja će se metoda primeniti zavisi dominantno od gestacijske starosti i uzorka koji je neophodan za genetsku analizu.

Najčešće su (90)

1. Biopsija horionskih resica od 8 nedelje do 12 nedelje trudnoće i analiza horiona
2. Punkcija plodove vode od 13 nedelje do 19 nedelje trudnoće i analiza amniocita
3. Punkcija pupčanika od 17 nedelje trudnoće i analiza limfocita ploda
4. Biopsija tkiva ploda od 22 nedelje, kože, jetre, mišića, bubrega
5. Punkcija mokraćne bešike, vezikocenteza, analiza mokraće ploda
6. Ostale

Rana amniocenteza, indikacije i komplikacije

U okviru invazivnih prenatalnih dijagnostičkih postupaka amniocenteza ima najdužu tradiciju i najširu primenu. Pod amniocentezom podrazumevamo transabdominalnu aspiraciju plodove vode, u drugom tromesečju trudnoće, pod kontrolom ultrazvuka sterilnim iglama veličine 20 - 22 G i dužine od 9 mm, uz primenu principa asepese, pod sterilnim uslovima. Najčešće se radi u periodu od 16 do 18 nedelje trudnoće, obzirom da je tada broj vitalnih, fetalnih ćelija zadovoljavajući (3 do 5 u 1mm ili 60 do 200 u jednom uzorku), i aspirira se do 20 ml te se šalje na željene analize odmah ili u roku od 8 sati nakon intervencije. Pristup amnionskoj tečnosti pod kontrolom ultrazvuka free hand tehnikom omogućava praćenje kretanja vrha igle prilikom punkcije, te je intervencija praktično bezbedna po plod sa minimalnim procentom spontanih pobačaja (ispod 0.5%).(91)

Takodje, amnionska tečnost se može uzeti i u periodu nakon 13. nedelje trudnoće i naziva se ultra rana amniocenteza, ali je količina plodove vode tada manja, kao i količina uzorka (manje od 15 mm), što može rezultirati češćim pobačajima, kao i broj amniocita iz kojih će se izvršiti genetska analiza, što može biti uzrok otežane analize ili njene nemogućnosti. Metoda je dobila puni značaj razvojem biohemije, molekularne biologije i citogenetike, obzirom da se iz amnionske tečnosti pored kariotipa iz amniocita mogu izvršiti analize i drugih biohemijskih parametara iz centrifugiranog supernatanta plodove vode koji se koristi u prenatalnoj dijagnozi defekata neuralne cevi (alfafeto-proteina i acetilholinesteraza), metaboličkih poremećaja, cistične fibroze, glukoze kao i bilirubina u trećem trimestru trudnoće, fosfolipida, lecitina i mnogih drugih. Rezultati su obično poznati nakon dve do tri nedelje ukoliko se radi o kariotipu ploda.(87)

Indikacije

1. Životna dob trudnice starije od 34. godine i oca iznad 42;
2. Prethodno dete sa novootkrivenom hromozomskom aberacijom;
3. Postoje neke stukturne hromohomske aberacije u jednog od roditelja (balansirane translokacije);

4. Pozitivna porodična anamneza;
5. Pozitivna akušerska anamneza;
6. Ekspozicija trudnice teratogenima tokom embriogeneze (infekcije, lekovi, zračenja, hemikalijske, hronične bolesti);
7. Pozitivan biohemski skrining serumskih markera (AFP, hCG, uES);
8. Pozitivan ultrazvučni skrining fetalnih markera (NT i drugi);
9. Smanjena i povećana količina plodove vode;
10. Intrauterini zastoj rasta ploda;

- KOMPLIKACIJE I SPOREDNA DEJSTVA - AMNIOCENTEZA

I INTRAOPERATIVNE KOMPLIKACIJE

1. Separacija ovojaka (sa prednjeg zida uterusa)
 - češća je kod RAC;
 - intervencija se može ponoviti nakon 1-2 nedelje ili transplacentno (ako postoje uslovi).
2. Veći broj uboda
 - ukoliko je veći od 2 povećava incidencu spontanih pobačaja;
3. Kontaminacija krvlju
 - maternalnom krvlju 84, 4%
 - fetalnom krvlju 15, 6%
 - oba.

Neke studije pokazuju da ukoliko je reč o kontaminaciji fetalnom krvlju incidenca spontanih pobačaja se udvostručuje, ali nije signifikantno viša od one prilikom maternalne hemoragija.

4. Fetomaternalna transfuzija Ona može da rezultira:
 - Izomunizacijom
 - Spontanim pobačajem.

Spontani pobačaji su utoliko češći što je porast MSAFP više (\uparrow MSAFP 14, 2% vs. 0.98% bez porasta MSAFP). Pri tome treba biti obazriv jer porast MSAFP može značiti i kontaminaciju plodovom vodom, a ne samo FMH.

5. Izmenjena boja plodove vode Može značiti:
 - krvavljenje, kada intenzitet boje u zavisnosti od koncentracije Hgb varira od zelene (sveže krvavljenje od pre više od tri dana) do braon (staro krvavljenje od pre više od sedam dana). Naravno sasvim sveže krvavljenje se prepoznaje po crvenoj boji.
 - ev infekciju (najčešće Micoplasmom i Ureaplasmom)
 - mekonijum (nakon 20. ng)

Prognoza u smislu povećane incidence fetalnih gubitaka je utoliko lošija ukoliko diskoloracija plodove vode ide udruženo sa porastom MSAFP.

II MATERNALNI RIZICI

1. Perforacija intraabdominalnih organa;
2. Infekcije;
3. Krvavljenja - uključujući i tešku hemoragiju zbog povrede a. epigstricae inf;
4. Aloimunizacija - max. incidenca je probližno 1%;
5. Embolija plodovom vodom;
6. DIK.

III FETALNI RIZICI(88)

1. Fetalni gubici

- Spontani pobačaj - incidenca je oko 1%.

Kod RAC (7-14ng) incidenca spontanih pobačaja unutar 2 n4delje od intervencije kod strukturno normalnih plodova je značajno povećana (6.94% vs. 1,33%) posebno ako se intervencija radi pre 12 ng. Isto važi i za pobačaj do 28 ng (8, 1% vs. 1, 43%).

Fetalni gubici se mogu klasifikovati kao IDIOPATSKI (ubrzo nakon intervencije bez evidentiranog obdukcionog nalaza) i oni koji su posedica POVREDE koja dalje podrazumeva dva moguća mehanizma fetalno gubitka, a to su ISKRVALJENJE i INFEKCIJA. Stopa ukupnih fetalnih gubitaka je 2,4 do 5,2%.

2. Intraamnijalna infekcija (IAI)

Mogu nastati:

- jatrogeno;
- zbog prsnuća ovojka;
- zbog prethodnog prisustva silentne IAI (najčešće).

Najveća incidenca IAI je u II trimestru kada je i antimikrobnia aktivnost plodove vode najslabija. Svega je nekoliko slučajeva opisana sa evidentnom vremenskom povezanošću izmedju intervencije i klinički manifestnog horioamnionitisa.

3. Oticanje plodove vode

- Prolazno oticanje plodove vode u manjim količinama javlja se u 1 do 3% sa spontanom sanacijom unutar 48h;
- Hronično oticanje plodove vode je retko i udruženo je sa povećanom incidentom pretermanskog porodjaja (pre 32. ng), kao i povećanom incidentom deformiteta stopala.

4. Povrede ploda

- očiju (načešće unilateralno);
- kože;
- ciste porencefalona udružene sa subkutanim čvorićima u okcipitalnoj regiji/mesto uboda/
- torakalne (hemotoraks, pneumotoraks, tamponada srca);
- abdominalne (laceracija jetre, slezine, bubrega; ileokutane fistule sa atrezijom ileuma);

- ekstremiteti (disrupcija patelarnog lig., gangrena ruke zbog perforacije a. subclaviae, AV fistule kao npr. izmedju a. i v. popliteae);
- pupčanik (hematomi, iskravlenja).

OSTALE KOMPLIKACIJE(88)

1. Neuspele kulture čelija (2, 32%)

- češće su kod RAC;
- maksimalnu vijabilnost čelije iz plodove vode imaju izmedju 13 i 16 ng.

2. Čelijski mozaicizam (0, 1%).

BLIZANAČKA TRUDNOĆA

- Stopa totalnog fetalnog gubitka posle 17. ng, uključujući i pobačaj i preteminski porodjaj, iznosi oko 10, 8%;
- Rizik za fetalni gubitak nakon AC kod gemelarne trudnoće je viši nego kada je pitanju mono-plodna trudnoća, ali je približno isti kao stopa prirodnog /biološkog/ gubitka.

CORDOCENTEZA

Kordocenteza je invazivna prenatalna dijagnostička metoda kojom se pod kontrolom ultrazvuka u sterilnim uslovima, punkcijom sterilnom iglom transabdominalno, iz pupčanika ploda aspirira fetalna krv. Koriste se sterilne igle dužine 6 do 10 cm, debljine od 20 do 22 G, pri čemu se aspirira jedna do pet mm fetalne krvi u hepariziranu podlogu. Nakon intervencije zbog mogućih komplikacija potrebno je posmatrati mesto punkcije pupčanika 5 minuta, kao i nakon 24. časa, kako bi se uočile eventualne nepravilnosti u ponašanju ploda i srčanoj akciji. Kordocentezu je moguće uraditi od 17 nedelje trudnoće, pa do kraja, ali se najčešće radi nakon 20. nedelje trudnoće. Najveća prednost amniocenteze je brza kariotipizacija ploda oko 7 dana.

Nakon intervencije savetuje se hospitalizacija trudnice.(92)

Indikacije

- Životna dob roditelja;
- Plod sa kongenitalnim anomalijama uočenih ultrazvukom;
- Opterećena anamneza;
- Intrauterini zastoj rasta ploda;
- Polihidramnion;
- Oligoamnion;
- Virusne infekcije majke;
- Rizik za hematološka oboljenja ploda;
- Otkrivanje metaboličkih poremećaja;
- Hemoglobinopatije;
- Suspektan kariotip ploda nakon rane amniocenteze i ostalo.

- Incidenca postoperativnih komplikacija kao i fetalnih gubitaka tehnikom "igla u igli" je manja nego tehnikom uboda samo jednom iglom.
- Kao prateća pojava zbog oslobođanja vazoaktivnih supstanci na metu uboda, dolazi do poboljšanja end-dijastolnog protoka (tako i kod plodova sa AEDV pa i sa REDV pre intervencije, nakon CC možemo kao prolaznu pojavu naići na PEDV).

I MATERNALNE KOMPLIKACIJE

1. Horioamniotis (1%);

Iako retka komplikacija, uzrok je 40% svih gubitaka trudnoće nakon CC;

2. Maternalni RDS

Nastaje kao retka komplikacija udruženo sa Corinebacterium amnionitisom

II FETALNE KOMPLIKACIJE

1. Smrt ploda (FMU). inc. pre 28 ng. iznosi 1, 4%, na šta treba dodati još 1, 4% perinatalnih smrти nakon 28 ng. Na učestalost FMU ne utiče gestacijska dob u kojoj se intervencija vrši.

Na učestalost FMU utiču:

- indikacije (prenat. DG 1, 3%; strukturne fetalne anomalije 6, 6%; IUGR 13, 8%; neimuni hidrops ploda 25%);
- tehnika (interhepatična 6, 2% vs. CC 5, 4%).

2. Krvavljenja iz pupčanika

- ovo je najčešća komplikacija (41-53%) i najčešće traje kratko, približno 35 sec.;
- pre 21. ng udruženo je sa 3 puta povećanim rizikom za FMU;
- punkcija igлом od 25 Gauge ima manji rizik (23%);
- punkcija A. umbilicalis udružena je sa dužim trajanjem krvavljenja;
- kod poremaćaja u broju i funkciji fetalnih trombocita rizik za krvavljenje je povećan.

3. Hematom pupčanika

- može biti udružen sa produženom bradikardijom i rapidnim propadanjem ploda;
- kao i sa povišenim otporom u A. umbilicalis što rezultira fetalnim distresom.

4. Bradikardija ploda (3-12%)

- najčešće je posledica vazovagalnog refleksa do koga dolazi zog vazospazma na mestu uboda.
- znatno je češća kod plodova sa IUGR (17, 2%) kao i plodova sa AEDV (21, 4% vs. 5, 3% PEDV);
- pri korišćenju igle od 25 Gauge, ova komplikacija se u literaturi NE opisuje.

5. Fetomaternalna hemoragija (40%)

- češća je kod insercije posteljice na prenjem zidi (65, 6% vs. 16, 6% zadnji zid).

6. Prevremeni porodjaj (7%)

- kako je inc. pretermanskog porodjaja u populaciji niskog rizika 5, 0-d, 7% to je jasno da CC NE povećava incidencu prematuriteta.

7. ABRUPCIJA (samo 1 dokumentovan slučaj). (93)

Biopsija horionskih resica (CVS)

Od prvih pokušaja uz pomoć histeroskopa, praćenog visokim procentom spontanih pobačaja i fetalnih gubitaka kao i neuspelih analiza, te pokušaja transcervikalne aspiracije resica na slepo praćenih čestim infekcijama do upotrebe ultrazvuka prošlo je skoro tri decenije bila je s vremena na vreme napuštana kao opasna za trudnicu i rizičnija po plod od amnioceneze. Do danas je ostala dilema da li raditi ultraranu amniocentezu ili biopsiju horiona obzirom da i jedna i druga metoda ima svoje protivnike, ali i razloge (indikacije) kod kojih je neophodno raditi jednu a kod drugu tehniku, obzirom da se radi o različitim uzorcima koji se analiziraju.(94)

Biopsija horionskih resica (CVS) predstavlja prenatalnu invazivnu dijagnostičku metodu koja se može raditi od 7 nedelje trudnoće, a najčešće se izvodi između 10 gn i 12 gn, gde se transabdominalno ili transcervikalno, pod kontrolom ultrazvuka u sterilnim uslovima i sterilnim iglama aspiriraju resice horiona kako bi se izvršila citogenetska analiza, obzirom da horion ima genske i hromozomske osobine identične fetalnim. Dobijeni materijal se može koristiti osim za kariotipizaciju ploda i za određivanje metaboličkih poremećaja i svih bolesti vezanih za X hromozom, DNK analize, fetalne infekcije, metaboličke bolesti, monogenske analizom horionskih resica upotrebom PSR (polimeraza čejn reakpn)tehnike, vezane za analizu iz samo jedne ćelije. Rezultati se mogu dobiti u roku od 48. sati, a DNK analiza omogućava dijagnozu alfa i beta talasemije cistične fibroze fragilnog X hromozoma, hemofilije A, mišićne distrofije i mnogih drugih naslednih bolesti primenom PCO (molekularne citogenetike).(95)

Objavljene su studije koje osim podataka o spontanim pobačajima, koje uvek prate u manjem ili većem procentu sve invazivne dijagnostičke metode, o procentu nakon SVC, te su komparirani rezultati sa rezultatima nakon ultraranih amniocenteza i podaci o mogućim komplikacijama u vidu nastanka fetalnih anomalija nakon biopsije horiona, koji su potvrdili vezu između težine oštećenja embriona i vremena intrvencije od minor anomalija ekstremiteta pa do amputacije celoga, čiji su mehanizmi nastanka objašnjavani hipoperfuzijom, embolizacijom ili lučenjem vazoaktivnih elemenata koji su pratili pojavu traume prilikom intrvencije.

I Komplikacije:

1. Spontani pobačaj (manje od 1%)
 - na učestalost spontanog pobačaja utiče životna dob pacijentkinje (kod starijih od 35. godina stopa totalno fetalnog gubitka je oko 4,3% vs. 2,6% za životnu dob 30 do 35 godina, vs. 1,4% za 30 godina);
2. Maternalna sepsa;
3. Ruptura plodovih ovojaka;
4. Neobjašnjen oligoamnion u II trimestru.

II Dijagnostičke greške:

1. Kontaminacija maternalnim ćelijama (decidua)

Ova propratna pojava može biti uzrok:

- dijagnostičke greške;
- pojavi 2 čelijske linije.

Izbegavamo je **direktnom analizom** jer čeliće decidue zbog mnogo manjeg mitotskog indexa neće biti u mogućnosti da se umnože za tako kratko vreme.

2. Mozaicizam placentnog porekla (posledica je postzigotnog nerazdvajanja samo u čelijama koje su prekursori citotrofoblasta).

- pri **direktnoj analizi** incidenca je 2% (iz citotrofoblasta).

Kao posledicu možemo imati:

- različite kariotipove ploda i CVS rezultata dobijenih direktnom analizom;
- 2 čelijske linije (samo jedna odgovara plodu).

Ovaj problem prevazilazimo kulturom čelija (iz mezodermalnih elemenata središnjeg dela čupica koji se razvijaju kasnije u toku embriogeneze). Medjutim, tada kao posledicu prisustva decidu-alnog tkiva možemo imati već pomenuti problem - dve čelijske linije (jedna fetalna, druga maternalna) ili pak dijagnostičku greku (maternalni kariotip).

3.1 Cost – benefit analiza, etički aspekti i multidisciplinarni pristup

COST-BENEFIT analiza govori o ogromnim uštedama za društvo i zajednicu u celini otkrivanjem Daunovog sindroma u trudnoći. Sprečavanjem rađanjem dvoje dece sa Daunovim sindromom, njihovim otkrivanjem i prekidom tih trudnoća država uštedi preko 150 000 evra kolikoni koštaju sa svim troškovima koje zajednica ima kroz obavezu njihovog lečenja, nege i brige. Takodje isto toliko košta otvaranje jedne savremene cito genetske labaratorije. Iako se i dalje vodi polemika oko prekida takvih trudnoća, obzirom na mogućnost odlučivanja trudnice i bračnog para o toku trudnoće i kada se dokaže da trudnica nosi plod sa trizomijom 21 para hromozoma, pogotovo ukoliko je trudnoca starija od 24 nedelje (etički komiteti) značaj koji postoji kroz prizmu sagledavanja problema koji takva trudnoca nosi u socijalnom pogledu, emotivnom i etičkom kao i kroz sve druge aspekte koje takva trudnoca ima za roditelje i zajednicu u celini je ogroman.

Etički problemi koji se sagledavaju kroz postojanje rizika po majku, od komplikacija tokom prekida takvih trudnoća, ranih pa i kasnih, ne mogućnost ponovnog začeća pogotovo ukoliko se radi o trudnicama starije životne dobi, što i nije retkost obzirom da se trizomije javljaju sa većom incidencijom kod njih ostavlja do kraja otvoreno pitanje daljeg toka trudnoće kod takvih bračnih parova. U nekom državama, naprimjer SAD, nije retkost da se bračni parovi odluče da ne prekidaju takvu trudnoću svesni sa kakvim će se zdravstvenim problemima deteta suočiti njegovim rodjenjem. Čak se dešavalo da je tražena i pomoć predsednika SAD kada su kardiohirurzi jedne bolnice odbili da operišu dete sa Daunovim sindromom koje je imalo urodjenu srčanu manu uz obrazloženje da ne vide ekonomsku opravdanost takve operacije. Medjutim operacija je ipak uradjena a preovladalo

je shvatanje da niko nema pravo da kao prioritet postavi ekonomski aspekt u odnosu na medicinski i etički, pravo svakog deteta, pogotovo bolesnog, i onog sa Daunovim sindromom na produžetak života, bez obzira na cenu koštanja i ishod takve komplikovane operacije koja ona sa sobom nosi po bolesno dete sem roditelja. Takodje često se neophodne i druge intrvencije kod deteta sa Daunovim sindromom ili lečenja veoma skupim lekovima u cilju produžetka njegovog života. Komplikacije koje nose intrvencije invazivne prenatalne dijagnostike, pa do želje roditelja da ne prekinu trudnoću bez obzira na posledice koje sa sobom nosi rodjenje bolesnog deteta predstavljaju probleme o kojima će etički komiteti sve više raspravljati davanjem većih sloboda i odlučivanja roditelja.

Multidisciplinarni pristup mnogih specijalista (lekara, biologa, biohemičara, psihologa i drugih koji mogu omogućiti prenatalno otkrivanje daunovog sindroma i ostalih hromozomske abberacije ploda).

3.2. Novine u prenatalnoj neinvazivnoj dijagnostici: NIFTY, CF-PCR

Savremena medicina krupnim, koracima i novim otkrićima teži da umnogome umanji troškove prenatalnih skrininga, da senzitivnost neinvazivnih metoda skrininga poveća do maksimuma, i smanji primenu invazivnih metoda prenatalne dijagnostike. Tako bi se izbegli nepotrebnih troškova ali i rizici od komplikacija koje imaju po plodu i trudnice invazivne dijagnostičke prenatalne procedure. Značajno otkriće da se fetalne ćelije, mimo hromozoma, mogu naći u serumu trudnice, iako u malom broju, a DNK metodama se mogu otkriti mnoge bolesti ploda kao i hromozomske abberacije ploda u ranoj trudnoći su u mpraksu uvele još jedan metod skrininga u perinatologiji, kako bi umnogome olakšali lekarima selektivnost trudnica, a trudnicama omogućili da se lakše odluče o eventualnoj proimeni invazivnih procedura. Može se očekivati da će naredne decenije doprineti još značajnim poboljšanjima u dijagnostici hromozomske abberacije ploda, ali i genskih bolesti kao i mogućnosti intrauterine terapije, mnogih danas ne izlečivih bolesti. Fetalne ćelije će se verovatno moći dobiti i kultivisati sa kože ploda ili novoropđenčeta, a trudnoće prekidati i u prvih 5 nedelja, Ukoliko se budu malformacije otkrile ranije prenatalnim skrining testovima iz seruma trudnice, značajno će se smanjiti mogućnost komplikacija koje mogu nastati prekidama trudnoća u drugom trimestru. Međutim i dalje smo sve više izloženi delovanju mnogih nama i ne znanih teratogenih faktora i mutiranih virusa, gmo hrane bogate teratogenim faktorima koji se koriste radi što većih prinosa i zbog zaštite od raznih nepoznatih faktora i štetnoćina što će i dalje predstavljati značajno polje na koje će se morati delovati kako bi i svi primenjeni skrininzi imali svoju opravdanost i isplativost, u cilju rađanja zdravog i željenog potomstva.

II CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- Da se potvrди značaj životne dobi trudnice u predokciji Daunovog sindroma I ostalih hromozomskih aberacija ploda;
- Da se potvrdi značaj baznog ultrazvučnog skrininga drugog trimstra trudnoće analizom debljine vratne brazde I dužine butne kosti ploda u predikciji Daunovog sindroma i ostalih hromozomskih aberacija ploda;
- Da se poboljša dijagnostička vrednost postojećih prenatalnih ultrazvučnih testova u predikciji Daunovog sindroma u drugom trimestru trudnoće kombinovanom primenom fronto-talamičnog rastojanja, intra-orbitalnog rastojanja i cefaličnog indeksa ploda;
- Da se primenom multifaktorske regresivne logističke analize potvrdi Ipreciznije odredi senzitivnost. prenatalni ultrazvučni dijagnostičkih testova kao i soft markera u predikciji Daunovog sindroma tokom drugog trimestra trudnoće;
- Da se potvrdi značaj analiziranih ultrazvučnih parametara kao soft markera u predikciji Daunovog sindroma;
- Da se dokaže I potvrdi značaj analiziranog ultrazvučnog parametra fronto-talamičnog rastojanja kao ultrazvučnog soft markera u predikciji daunovog sindroma;
- Da se omogući lakša a preciznija selekcija trudnica sa povećanim rizikom afektiranog ploda a trudnicama olakša donošenje odluke o davanju saglasnosti za primenu prenatalnih invazivnih metoda i genetsko ispitivanje ploda, i na taj način da doprinos u poboljšanju prenatalnih ultrazvučnih i ostalih neinvazivnih skriining testova u predikciji daunovog sindroma;.

III RADNA HIPOTEZA

Da će se potvrditi značaj životne dobi trudnice u otkrivanju daunovog I sindroma i drugih hromozomskih aberacija ploda u periodu od 14 do 22 nedelje trudnoće.

Da će se potvrditi značaj ultrazvučnog pregleda u drugom trimestru trudnopče I osnovnog ultrazvučnog prenatalnog skrininga u predikciji daunovog sindroma ultrazvučnim merenjem debljine vratnog nabora I nad kolenice ploda od 14 do 22 nedelje tzruidnoće.

Da će se kombinacijom dodatnih ultrazvučnih parameta drugog trimestra trudnoće (frontotalamičnog rastojanje, intra-orbitalnog rastojanja i cefaličnog indeksa) poboljšati dijagnostička vrednost postojećeg prenatalnog ultrazvučnog standardnog merenjem

Predpopstavka da će njegova dijagnostička vrednost biti veća I od osnovnog skrininga dopunjeno

Doplerske analize protoka krvi kroz duktus venosus ploda I nosne kosti ploda, u predikciji Daunovog sindromaa.

Primenom Multifaktorske regresivne logističke analize očekuje se da se potvrditi i preciznije odrediti njihova senzitivnost

Osnovni prenatalni neinvazivni skrining drugog trimestra zasniva se na kombinaciji tri biohemiska markera (AFP, HCG, uES) ima senzitivnost od 20%-40% i nije dovoljno signifikantan u proceni rizika postojanje Daunovog sindroma i ostalih hromozomopatija ploda

Rutinski ultrazvučni skrining drugog trimestra trudnoće u predikciji Daunovog sindroma zasniva se na kombinaciji analize debljinevratne brazde i dužine butne kosti ploda i ima senzitivnost u predikciji od 50% do 70 %(Benaceraff i sar 1987)

IV MATERIJAL I METODE RADA

4.1. Metodologija rada

Planirana je prospektivno-retrospektivna studija. Sve trudnice će se dobrovoljno pružiti uvid dobrovoljno o opštmi anamnističkimi podatcima i priložiti genetski izveštaj sa indikacijom zbog koje se trudnica posle dobijanja genetske informacije odlučila na genetsku analizu kariotipa ploda i prenatalnu invazivnu dijagnostičku metodu što je svojim potpisom i potvrdila,. Pored ultrazvučnog pregleda ploda od 14 do 22 nedelje trudnoće analize ultrazvučnih parametara svim trudnicama će biti urađeno genetsko ispitivanje ploda.

Retrospektivnim istraživanjme će biti obuhvaćen dvogodišnji period 2010 godina i 2011 godina i biće ultrazvučnoo pregledana minimalno 1000 trudnica od kojih će se metodom slučajnog izbora odabrat 60..

Metodom slučajnog izbora uzorka od ukupnog broja pregledanih trudnica tokom retrospektivnog perioda kojima je urađena analiza kariotipa ploda, odabrat će se minimalno 60 trudnica, koje će biti kontrolna grupa i sa normalnim kariotipovima ploda i sve trudnice kod kojih je genetskim ispitivanjem ploda iz uzorka plodove vode ili genetske analize krvi ploda analizom kariotipa otkriven plod sa Daunovim sindromom ili nekom drugom hromozomskom aberacijom koje će pripadati ispitivanoj grupi.

Ultrazvučnim pregledom trudnica u drugom trimestru trudnoće od 14 nedelje, do 22 nedelje trudnoće biće merena debljina vratnog nabora ploda i dužina butne kosti ploda, te će se ispitati njihov značaj u predikciji Daunovog sindroma. Njihovom kombinacijom sa životnom dobi trudnice izračunaće se verovatnoća postojanja Daunovog sindroma ploda upotreboom multifaktorske regresivne logističke analize. Mnogim trudnicama kojima je savetovana genetska analiza kariotipa ploda urađen je prenatalni skrining u prvom trimestru trudnoće i izračunat individualni rizik postojanja Daunovog sindroma ploda primenom PRISCA softverske metode, kompjuterskom analizom, ultazvučno izmerene debljine nuhalne translucencije ploda i skriningom dva biohemijksa fetalna markera prvog trimestra trudnoće (slobodni-beta hCG i PAPPA).

Prospektivnim istraživanjem će biti ohuhvaćen dvogodišnji period, obuhvataće minimalno 1000 trudnica tokom 2012 i 2013 godine, od kojih će se metodom slučajnog izbora analizirati minimalno 60.

Sve trudnice koje budu obuhvaćene istraživanjem ultrazvučno će biti pregledane od 14 do 22 nedelje trudnoće i uradiće im se analiza kariotipa ploda iz uzoraka plodove vode i fetalne krvi. Metodom slučajnog izbora uzorka od ukupnog broja trudnica odabrat će se minimalno 60 trudnica, kod kojih će nalaz genetskog ispitivanja ploda imati normalan kariotip i koja će prestavljati kontrolnu

grupu.Takođe će se obraditi sve trudnice kod kojih je genetskim ispitivanjem otkrive plod sa Daunovim sindromom ili nekom drugom hromozomskom aberacijom, koje će pripadati ispitivanoj grupi. Prenatalnom otkrivanju Daunovog sindroma u drugom trimestru trudnoće,će se ultrazvučno meriti debljine vratne brazde ploda i dužina bitne kosti.Takođe će se analogno ispitivati kao i kod retrospektivne studije i kod ovih trudbica (kako onih sa normalnim kariotipom ploda tako i onih sa patološkim nalazom kariotipa ploda) analizira postojanje nosne kosti i cirkulacija krvi kroz duktus venozus ploda i postojanje a talasa.

Kako bi se poboljšala dijagnostička vrednost biohemiskog i ultrazvučnog prenatalnoig skrining testa u drugom trimestru trudnoće pored već postojećih prenatalni biohemiskog tripl testa (AFP, HCG i uES) i uz (NFT + Fl/BPD) i (NB+CDDV a) sada će se ispitati i značaj tri prikrivena ultrazvučna markera fronto'talamičneog rastojanja, intraorbitalnog rastojanja i cefaličnog indeksa kod trudnica sa normalnim nalazom kariotipa ploda a i kod trudnica sa patološkim nalazom kariotipa ploda.One će se analizirati parametrijskim testovima, t testom i uporediti kod normalnih nalaza, patoloških nalaza kariotipa ploda sa i Daunovim sindrom.Dok će se postojnaje nosne kosti ili hipoplastična kost i cirkulacija kroz duktus venosus ploda i postojanje a talasa analizirati ne parametrijskim testovima kako bi se potvrdila ili sključila njihova značaj u predikciji Daunovog sindroma ili plodova sa ostalim hromozomskim aberacijama.Na taj način bi se poboljšala dijagnostička vrednost postojećih prenatalnih skrining testova u odnosu na senzitivnost biohemiski skrining tripl testa koji se primenjuje u drugom trimestru trudnoće.

Dodatnom ultrazvučnom analizom u periodu od 14 do 22 nedelje trudnoče trudnoće postojeći dijagnostički testovi trebali bi da još više poboljšaju sepen predikcije Daunovog sindroma i ostalih hromozomopatija u drugom trimestru

- 1) frontotalamične distance, (FTD/BPD< 80%
- 2) interorbitalnog dijametra (IOD)Nomogram Majden 1982
- 3) i cefaličnog indeksa (Ci) 73%-85% > brahicefalija

Cilj je da se poboljšanja dijagnostička vrednosti standardnog ultrazvučnog testa drugog trimestra trudnoće (merenjem debljine vratnog nabora i dužine butne kosti ploda), odnosno (NB+CDDV a) U prospektivnoj analizi će se analizirati i ultrazvučni parametrij frontotalamična distanca, interarbalni dijametar i cefalični indeks. Kombinacijom ovih ultrazvučna markera u predikciji Daunovog sindroma, iz retrospektivne analize (debljine vratnog nabora, dužine butne kosti) i tri iz prospektivne analizue, + doplersku analizu protoka krvi krou duktus venozus ploda očekuje se poboljšanje vrednosti dijagnostičkih testova, dobijenih retrospektivnom analizom u predikciji Daunovog sindroma. Kombinacijom svih analiziranih ultrazvučnih markera a ptimenom multifaktorske regresivne logističke analize, ćeće se omogućiti poboljšanje vrednost dijagnostičkih ultrazvučnih testova u predikciji Daunovog sindroma drugog tzrimesra. trudnoće precizniju procenu postojanja hromozomskih aberacija plod a a posebno Daunovog sindromaSelekcij trudnica kojima će se davati genetska informacija io eventualnom prenatalnoj invazivnoj dijagnostici i genetskom ispitivanju

ploda iz uzoraka dobijenih invazivnoim prenatalnim dijagnostičkim metodama(uz postojeći rizik od 1, 5% do 0, 5%) sevetovatiuraditi analiza kariotipa ploda će biti lakša.omogućće značajne uštede i smanjiti postojeći rizik (manji od 1%) od nekih komplikacija i spontanih pobačaja koji uvek postoje. Trudnice će se pregledati na ultrazvučnom aparatu marke Siemens sonoline sieene sa Kolor Dopplerom, upotrebom konveksne sonde od 3, 5 MHz. Prva grupa trudnica će biti ispitivana grupa i obuhvataće minimalno 60 trudnica a biće podeljena u tri podgrupe u odnosu na indikacije zbog kojih će se raditi genetska analiza kariotipa ploda. Druga grupa trudnica, biće kontrolna i obuhvatitće minimalno 60 trudnica. Ultrazvučnim pregledom svim trudnicama **izmeriće se debljina vratnog nabora ploda**. Debljina vratnog nabora ploda od 6 mm i više sa kraćom dužinom butne kosti ploda (kombinacijom Fl/BPD manji od 60 može značajno poboljšati senzitivnost prenatalnog skrininga u predikciji Daunovog sindroma (od 40 % pa do 70 %) po nekim autorima. Merenje debljine vratnog nabora će se izvršiti na poprečnom preseku glavice ploda (suboccipito-bregmatičnom) pri čemu se mora tokom ultrazvučnog pregleda jasno videti kavum septuma peluciduma, mali mozak sa svojim strukturama, talamus i cisterna magna elektronskim kaliperima od spoljne ivice tkiva potiljačne kosti do spoljne ivice kože u predelu vrata ploda po medijalnoj liniji u produžetki linije septuma peluciduma. Metodologiju merenja debljine vratnog nabora ploda od 14 do 22 nedelje trudnoće po Benacerraf BR sa saradnicima u predikciji Daunovog sindroma. Obzirom na mogućnost tehničke greške prilikom merenjazbog izrazita pokretljivosti ploda, ekstremne gojaznosit trudnice, slabija rezolucija i drugih, potrebno je merenje ponovi nekoliko puta, a izmerenu najveću vrednost bi trebalo koristi u proračunu individualnog rizika koji trudnica ima u predikciji Daunovog sindroma. Drugi ultrazvučni marker koji će se analizirati u poboljšanju senzitivnosti skrininga će biti **dužina butne kosti ploda**. Ukoliko je butna kost kraća, a odnos dužine butne kosti i biparijetalnog prečnika glavice ploda (Fl / BPD) je manji od 0, 84 (predikcija 1 / 294), skraćenje se smatra značajanim ultrazvučnim markerom i može ukazivati na učestaliju pojavu Daunovog sindroma ploda. Kombinacijom uzrasta trudnice i ova dva ultrazvučna markera u otkrivanju Daunovog sindroma ploda u drugom trimestru trudnoće senzitivnost prenatalnog skrin inga Daunovog sindroma će biti od 40% do 70%. **Frontotalamična distanca** ima senzitivnost po nekim ispisivanjima od oko 50% u predikciji Daunovog sindroma i značajan je ultrazvučni marker prvog i drugog trimestra trudnoće kojme se po mom mišljenju ne poklana dovoljna pažnja iako on može u mnogome poboljšati senzitivnost kiriniga iu predikciji Daunovog sindroma ploda a samim tim i vrednost postejećih dijagnostičkih testova koji su koji se danas primenjuju u prenatalnoj neinvazivnoj medicini. U cilju poboljšanja dijagnostičkih vrednosti prenatalnih dijagnostičkih testova retrospektivnog ispitivanja svim trudnicama će se u prospektivnoj analizi ultrazvučnim pregledom analizirati širina intraorbitalne distanceobzirom da se hipertelorizam javlja kao jedan od kliničkih simptoma osoba sa Daunovim sindromom, ali i kod mnogih drugih hromozomskih ili genetskih sindroma. Cefalični indeksiakođe Brahicefalija prestavlja jadan od značajnih fenotipskih karakteristika Daunovog sindroma, a može se otkriti ultrazvučnim pregledom tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće analizoim cefaličnog

indexa > 80 %. Iako se njegova senzitivnost ne smatra značajnom i predikciji ima nesumnjivo značaj i predikciji plodova sa hromozomskim

Dopplerska procena protoka krvi kroz duktus venosus ploda (CDDV a). Predpostavlja se da će ne postojanje a talasa duktus venozusa ploda, ili njegova inverzija i od od 14 do 22 nedelje trudnoće, a i tokom prvog trimestra (11-13+6GW) povećati senzitivnost ostalih ultrazvučnih markera u predikciji Daunovog sindroma (debljine vratne brazde, dužine butne koti), tako i u otkrivanju negih genetskih sindroma i srčanih mana ploda. Kombinacijom svih ultrazvučnih markera očekuje se poboljšanje vrednost dijagnostičkih testova već postojećih prenatalnih testova u predikciji Daunovog sindroma. **Upotrebom multifaktorske regresivne logističke analize**, svih parameta moguća je prenatalno od 14 do 22 nedelje izračunati preciznije postojeći rizik i izvršiti selekciju trudnica kojima će se nakon genetske informacije omogućiti analizu kariotipa ploda iz uzoraka dobijenih invazivnim prenatalnim metodama.. Trudnice koje nisu uradile prenatalni skrining prvog trimestra trudnoće ili su rezultati dobijeni PRISKA softwerskom metodom (NT, slobodni -beta hCG i PAPPA) ne dovoljni da bi se indikovalo genetsko ispitivanje ploda trebalo bi da urade i druge dijagnostičke testove u cilju izračunavanja individualnog rizika Daunovog sindroma ploda.

KONTROLNA GRUPA TRUDNICA obuhvatače minimalno 60 trudnica uzetih u analizu I istraživanje metodom slučajnog obabira, bar jedna za svaki mesec, sve vreme trajanja istraživanja, od ukupnoig broja ispitivanih kod kojih je genestkom amalizom ploda nalaz kariotipa ploda bio normalan.

(A) - UZRAST TRUDNICE (33 godina i starije)

(B)-ULTRAZVUČNO IZMERENA POVEĆANA DEBLJINA NUHALNE TRANSLUCENIJE>2,5 (mm, (33%) autora, iznad graničnih vrednosti koje su referentne za starost trudnoće od 11 do 13+6 nedelje po nekim autorima granična kut of 3,7 mm>67% autora!

(C) PATOLOŠKI NALAZ SKRININGA BIOHEMIJSKIH FETALNIH MARKERA (slobodni beta hCG i PAPPA) i uzrasta trudnice (mladih od 35 godina) od 11 do 13+6 GN. Rizik izračunat upotrebom PRISCA softwerske metode. Daunovog sindroma mora biti VEĆI od incidence 1 : 100(3, 4),..

ISPITIVANA GRUPA TRUDNICA. Obuhvatače sve trudnice kod kojih je tokom četrtovogodišnjeg ispitivanja retrospektivno-prospektivnog genetskog ispitivanja ploda,tokom drugog trimestra trudnoće, od 14 do 22 nedelje, otkriveno postojanje Daunovog sindroma ili neke druge hromozomske aberacije ploda Dostupni podaci koje će mo dobiti od trudnica uz prethodnu nihovu pisano saglasnost:

Demografski, laboratorijski, ultrasonografski podaci

- opšte generalija -Ime srednje ime i prezime, godište, zanimanje, JMBG, broj protokola, mesto rođenja, mesto stalnog boravka, adresu stanovanja i broj telefona

- **anamnistički podaci** -hereditarno opterećenje (RPM, USM, KA) sadašnje bolesti, hronične bolesti, alergije, konzumiranje lekova pre ili za vreme trudnoće i u kom periodu, izloženost RTG zračenju, infekcijama ili drugim teratogenima

- **laboratorijski nalazi trudnice** po potrebi (opšte laboretorijske analize, CRP i nalaz biohemiskih markera prvog ili drugog trimestra - hCG ukupni) uz ostale specifične analize za hronične bolesti ili hormone koje uzimaju kao supstitucionu terapiju,

-**LMP** -prvi dan zadnjeg menstrualnog ciklusa i starost trudnoće po njoj

- ultrazvučni pregled ploda od 14 do 22 nedelje trudnoće biometrija (BPD, OFD, HC, THQ, AC, FL,)
- Vratni nabor ploda, debljina (NFST>6 mm)(L.R >5)
- Butna kost ploda, dužina Fl/BPD <0, 5x199(<60%) (L.R 2.0-4.9)
- Nosna kost ploda (NB) aplazija. viđena ili nije
- (frontotalamična distanca L.R ?),
- (intraorbitalni diametar L/R?)
- (cefalični indeks>85% brahicefalija L.R1.1-1.9))

Ultrazvučni markeri drugog trimestra trudnoće za Daunovo sindrom i ostale hromozomopatije, klasifikacija po Snajdersu 1998 na (nežni, srednji i snažni)

- postojanje ostalih ultrazvučnih markera za Daunov sindrom po Snydersu (1998)
 - 1) Nežnih markera (faktor 1, 1-1.9) blaga hidronefroza, cista plexisu horioideusa
 - 2) Srednjih markera (faktor 2.0-4.9) hiperehogeni fokus u levoj komori srca, blaga ventrikulomegalija, plućni izliv
 - 3) Snažni markeri (faktor veći od 5.0)hiperehogeno crevo (L.R 5.5), klinodaktilija, hipoplazijska falange petog prsta, atrezija duodenuma, atrioventrikularni septalni defekt
- Dopplersku analizu protoka krvi kroz duktus venosus ploda od 14 do 22 nedelje trudnoće.

Iz studije će biti isključene sledeće trudnice

- blizanačke ili višeplodne trudnoće
- trudnice koje nisu saglasne sa svojim učestvovanjem u studiji
- trudnice kod kojih je procenjen da je rizik komplikacija od intervencije bio veći od uobičajenog te su upućene u ustanovu stacionarnog tipa gde bi mogle biti hospitalizovane

4.2. Konstrukcija i način izbora uzorka

Studija je retrospektivno – prospективnog karaktera

Prospektivna analiza će obuhvatiti dvogodišnji period i očekuje se da istraživanjem biti obuhvaćeno oko 1000 trudnica. Metodom slučajnog izbora uzorka biće odabранo minimalno 120 trudnica, kod kojih je genetkom analizom otkriven normalan nalaz kariotipa ploda po 60 iz grupe retrospektivne ispitivane trudnica i 60 iz grupe prospektivno ispitivanih trudnica.Svim trudnicama

koje budu učestvovale u istraživanju će biti urađen kariotip ploda iz uzoraka plodove vode ili krvi ploda od 14 do 22 nedelje trudnoće dobijenih ranom amniocentezom ili kordocentezom. kod ove grupe trudnica očekujemo značajno poboljšanje ultrzvučno ispitivanih markera u odnosu na onu gde je otkriven patološki kariotip ili Daunov sindrom ploda(mlađa životna dob, vtatna brazda 6mm ili <, dužina butne kosti BPD/BPD < 60, Nepostojanje a talasa kod analize CDDV, ne postojanje)hipoplastična) nosna kost ploda, frontotalamična distanca kraća(FTD/BPD<80%, intraorbitalna distanca odstupa od nomograma za gestacijsku starsot trudnoče za 2 nedeljei Cefalični index) Ci 73-85%> postojanje brahicefalije nekada korelira sa postovanjem daunovog sindoma ili negih drugih hromozomskih aberacija ploda ili genetskoh sindrroma, kao i postojanje drugih soft markera značajnih u analizi genetskog sonograma. predikciji Daunovog sindroma ploda od 14 do 22 nedelje trudnoće. Značajna je njegova primena kod trudnica koje nisu uradile obavezni neinvazivni prenatalni skrining prvog trimestra trudnoće u cilju izračunavanja individualnog rizika Daunovog sindroma, (ultrazvučnim pregledom nuhalne translucencije ploda i biohemiskog skrininga fetalnih markera PAPPA i slobodni -beta hCG). Takođe može se primeniti ukoliko nalazi prenatalnog skrininga od 11 do 13⁺⁶ u proceni rizika granični te je potrebno dadatnim prenatalnim skrining testovima izvršiti re evaluaciju postojećeg rizika u predikciji Daunovog sindromakao i kod trudnica koje se iz raznih razloga iako postoji indikacija za genetsko ispitivanje ploda ranom amniocentezom(rizik 1. 300 i <, nt preko 3, 7 mm, 40 godina a da nije prethodno uradili uz pregled prvog imestra 11-13+6gw,...

4.3. Osnovne metode statističke obrade podataka

Prospektivnom analizom,statističkom obradom podataka,dobijenih ultrazvučnim pregledom ploda i Dopplerskom analizom cirkulacije kroz duktus venosus ploda i postovanja nosne kosti ploda radiće se anamnize neparametrijskih obeležja +.- dok će se drskriptivna statistika parametrijskih obeležja životne dobi trudnice, debljina vratne brazd, dužina butne kosti, frontotalamične distance, intraorbitalnog dijametra i cefaličnog indexa koristiće se deskriptivne statističke metode ya parametarska obeležja izračunavanjem srednjih vrednosti (aritmetička sredina,medijana) standardne devijacije i raspona (minimalne i maksimalne vrednosti analiziranog obeležja ispitivanja).a obzirom da se radi o parametarskim obeležjima

Statistička značajnost razlike između srednjih vrednosti posmatranih parametrijskih obeležja izvrđiće se *Studentovim t- testom, odgovarajućim za veličinu ispitivanog i analiziranog uzorka.*

Za testiranje statističke značajnosti razlike u intenzitetu pojave, za neparametrijska obeležja koristiće se Pearson-ov X² test ili Fišerov egzaktni test, u zavisnosti od broja analiziranih obeležja.

Povezanost između parametarskih obeležja (značajnost povezanosti) testiraće se *Pearsonovim koeficijentom korelacije.*

Za određivanje glavnih i združenih efekata različitih obeležja na srednje vrednosti analiziranih parametara u studiji(debljina vratne brazde) i ostalih primeniće se *multipla analiza varijanse i kovarijanse*.

Verovatnoća predviđanja postojanja Daunovog sindroma ploda od 14 do 22 nedelje trudnoće u prospektivnoj analizi ispitaće se primenom statističko analitičke metode, multifaktorske regresione logističke analizom (po Hosneru i Lemeshovu 1989) upotrebom ultrazvučno izmerenih obeležja (debljine vratnog nabora, dužine butne kosti, aplazije nosne kosti i protoka krvi kroz duktus venozus ploda). Značajni su analize cirkulacije krvi kroz duktus venosus ploda i a talasa i aplazije nosne kosti ploda koji nisu obrađeni u retrospektivnoj studiji a njihova primena može poboljšati vrednosti dijagnostičkih testova u predikciji Daunovog sindroma. Retrospektivnom petogodišnjom studijom će se analizirati debljine vratne brazde, dužine butne kosti ploda i uz životnu dob trudnice doptvrđiti njihov značaj u predikciji Daunovog sindroma a upotrebom multifaktorske regresivne logističke verovatnoća postojanja Daunovog sindroma ploda.

4.4. Mesto eksperimentalnog istraživanja

Tokom prospektivnog istraživanja trudnicama će se uraditi rana amniocenteza ili kordocenteza, od 14 do 22 nedelje trudnoće i analiza kariotipa ploda iz uzorka plodove vode ili krvi ploda Trudnice će biti ultrazvučno pregledane u ultrazvučnim kabinetima Instituta za zdravstvenu zaštitu Vojvodine u Novom Sadu a genetska analiza kariotipa ploda će se raditi u citogenetskoj laboratoriji službe za medicinsku genetiku Klinike za pedijatriju Instituta. Izuzetno, ukoliko to budu medicinske indikacije ili potrebe istraživanja zahtevale, prenatalne intrvencije, ultrazvučni pregledi i genetske analize kariotipa ploda mogu biti odrađene i u drugim ultrazvučnim kabinetima ili citogenetskim laboratorijama koje zadovoljavaju sve neophodne medicinske standardne.

Napomena

Tokom rada je odlučeno da se zbog što validnijih rezulatta analize koriste podaci iz četvorogodišnjeg ispitivanja i to na sledeći način.

II ispitivanog uzorka, ukupan broj trudnica, 5552, kod 66 kod kojih je nalaz kariotipa ploda bio patološki urađena je statistička analiza onih ultrazvučnih parameta koji su bili obuhvaćeni retrospektivnom ili prospektivnom analizom. Svim trudnicama, 5552, savetovano je genetsko ispitivanje ploda zbog postojanja rizika na osnovu anamneze ili rezultata prenatalno skrinign testa prvog trimestra trudnoće – uzNT-bhmDT od (11 – 13-6 GW) i postojanja rizika aficiranog i ploda ili su same želete da je urade i odlučile su se na genetsku analizu ploda.Svim trudnicama je urađena prenatalna invazivna dijagnostika i dobijen nalaz kariotipa ploda,

Od ukupnog broja trudnica kod kojih je nalaz kariotipa ploda bio normalan metodom slučajnog izbora za sve četiri godine analizirane su 124 trudnice, 58 koje su pregledane tokom retrospektivne analize i 66 trudnica koje su pregledane tokom 2012 i 2013 godine tokom prospektivne analize.

V REZULTATI ČETVOROGODIŠNJE RETROSPEKTIVNO-PROSPEKTIVNOG ISRAŽIVANJA

5.1. Demografski podaci

Ukupan broj trudnica koje su pristale da učestvovaju učetvorogodišnjem istraživanju je bio 4552. Po godinama 2010/978+25/17 SLD;2011/1156-18/10 SLD;2012/1157-18/8;2013/1195-12/5SLD.

5.2. Retrospektiva analiza

Period (2010, 2011) ukupno 2134 uzoraka patoloških kariotipova 35/ a 18 sa Daunovim sindrom

Analiza sledećih parametara

- debljina vratne brazde ≥ 6 rizik (oko 30)
- dužina butne kosti (FL) u deliocu (butna kost od 6 do 8) - prečnik biparietalni dijametar (BPD) glavice 0,6 i manji x 100 i manji kraca butna kost sumnja na plod sa Daun (SLD) (FL/poprečni prečnik glavice BPD x 100 = 60% i manje kraća butna kost sumnja na aficiran plod i SLD)

5.3. Prospektivna analiza

Period (2012, 2013) ukupno 2352 uzoraka 31 patološki kariotip/13 sa Daunovim sindrom

Analizirana obeležja ista kao i kod retrospektivne dvogodišnje

PARAMETRSKA OBELEŽJA

- debljina vratne brazde (NFT)
- dužina butne kost ploda (FL/BPD)

NE PARAMETRSKA OBELEŽJA

- postojanje / hipoplastična nosna kost (+, -)
- cirkulacija kroz duktus venosus a talas (+,-)

Dodatna analiza sledeža tri ultrazvučna parametra

- fronto-talamična distanca FTD/BPDx100 $<80\%$ rizik da plod ima SLD ili druge numeričke autozomalne hromozomopatije je je
- inttra-orbitalna distanca - nomogram po Majdenu 1982
- cefalični indeks (Ci) 73 -85 % > (84 %) ali lažno pozitivne nalaz visok preko 35 % ne smatra se značajnim do 28 nedelje trudnoće! BPD/OFD x 100 = 85 % i vise)

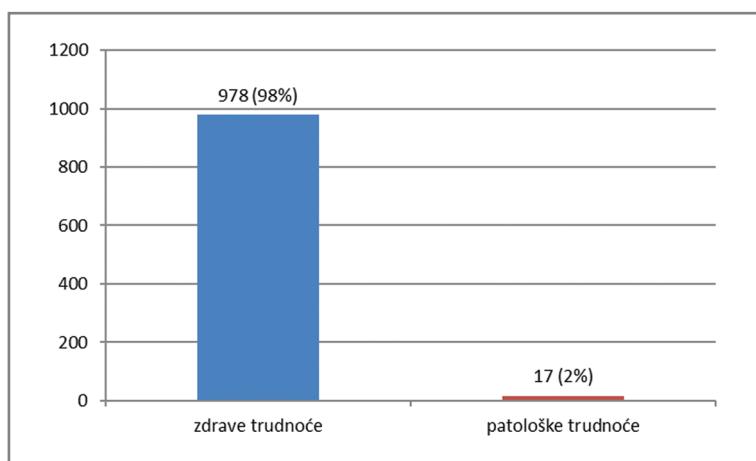
- indikacije za genetsku analizu 5 indikatora:
 1. životna dob trudnice najstarija i najmlađa - kada se najčešće javljaju, prosećne godine
 2. starost trudnice - najranije i najkasnije i najčešće kada su dolazile najčešće
 3. trudnice koje jesu i one koje nisu radile UZ skrining 11. -14. nedelje (UZ da ili ne)

5.4. Laboratorijski podaci citogenetskih nalaza ploda analiziranih uzoraka tokom četvorogodišnjeg perioda po godinama

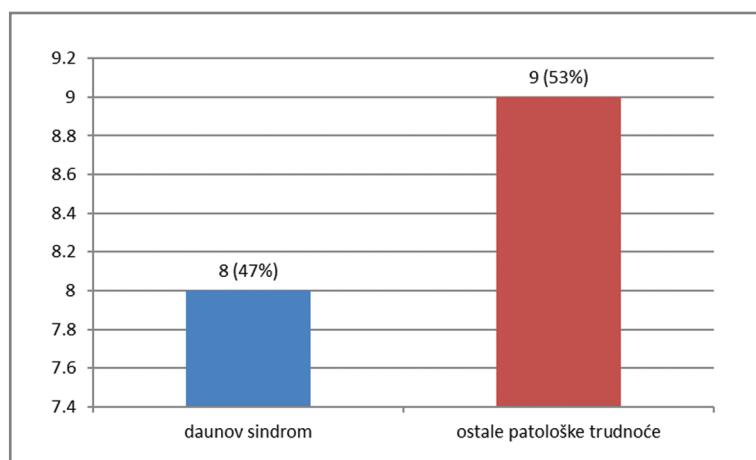
Grafički pregled trudnica I nalaza kariotipa ploda po godinama sa nalazom daunovog sindroma I ostalim patološkim hromozomskim nalazima, iz amnionske tečnosti I fetalne krvi

Tabelarni prokazi broja trudnica, mormalnih nalaza kariotipa ploda, patoloških nalaza i Daunovog sindromapo godinama

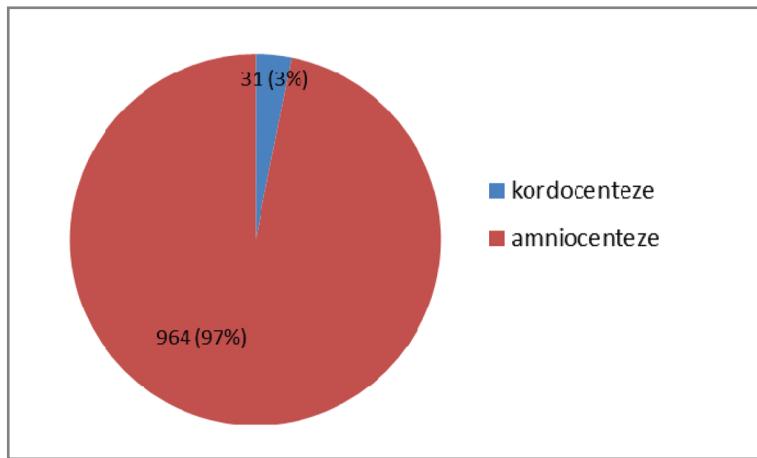
RETROSPEKTIVNA GRUPA ISPITANICA – 2010. GODINA, 995 trudnica



Grafikon 1.1 Struktura trudnica sa nalazom kariotipa ploda za 2010-995 a) 978 (98%) sa normalnim kariotipom b) 17 trudnica sa patološkim nalazima kariotipa ploda 17(2%)

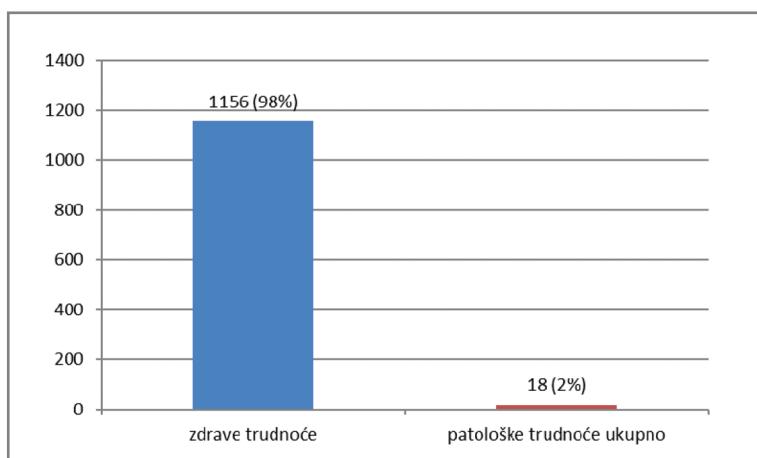


Grafikon 1.2 Struktura patoloških nalaza kariotipaploda a) 8(47%)Sy Daun b) 9(53%)Ostali patolški kariotipovi

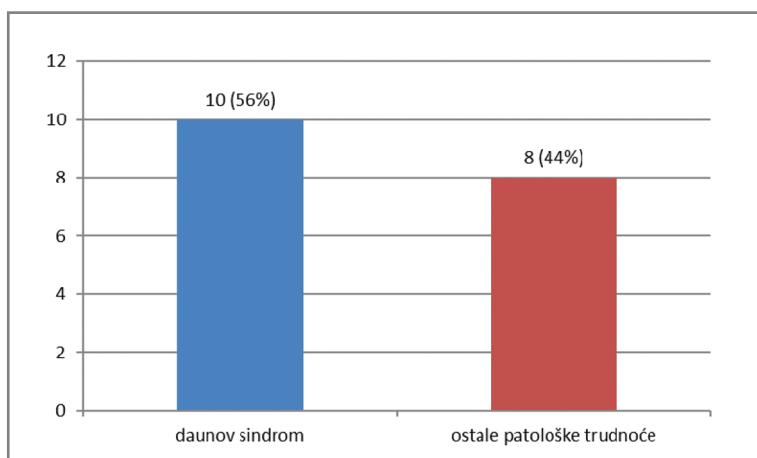


Grafikon 1.3 Uzorci dobijeni za genetsku analizu a) plodve vode 964(97%)amniocentesom b) fetalne krvi 31(3%)kordocentesom 17-22 nedelje trudnoće)

RETROSPEKTIVNA GRUPA – 2011. GODINA, 1174 trudnoća

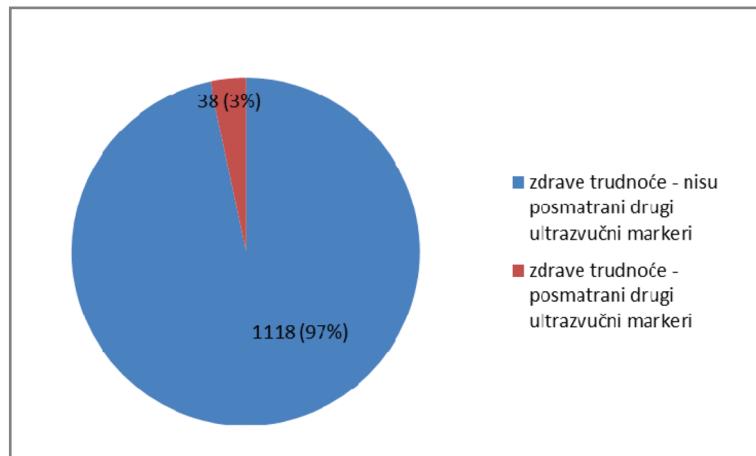


Gravikon 2.1 Struktura trudnica sa nalazom kariotipa ploda za 2011- 1174 a) ukupan broj trudnica sa normalnim kariotipom 1156(98%) b) trudnice sa patološkim nalazom kariotipa ploda 18(2%)

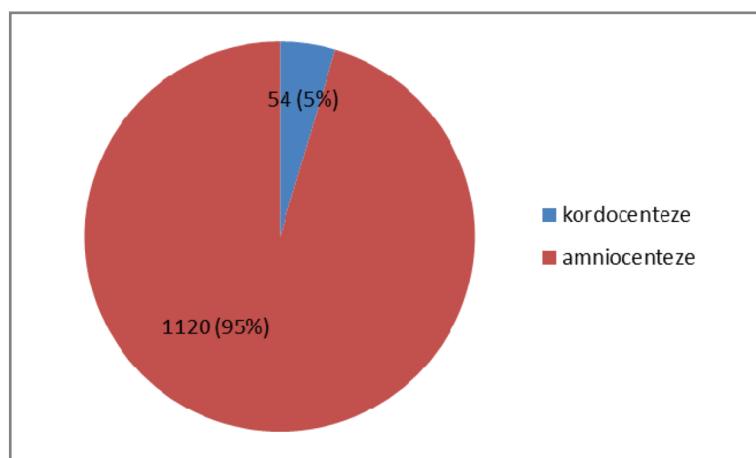


Gravikon 2.2 Struktura patoloških nalaza kariotipa ploda a(sa Daunovim sindromом 10(56%), b(ostale hromozomske aberacija 8/44%)

Grafički prikaz ostalih ultrazvučnih markera kod kariotipa sa patološkim nalazom a)10(56%) viđeni ultrazvučnim pregledom, b 8 (44%) nisu viđeni ultrazvučnim pregledom)

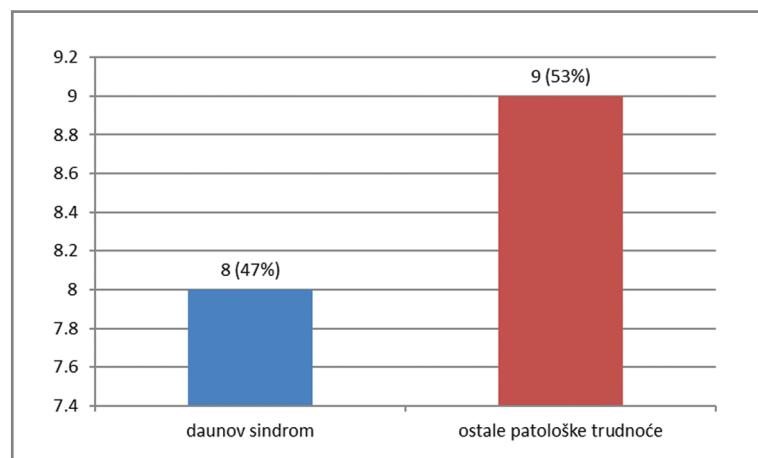


Grafički prikazi ostalih ultrazvučnih markera od 14 do 22 nedelje rudnoće kod kariotipa ploda sa normalnim nalazom a(38/3%) ultrazučnim pregledom viđeni b) 1138(97%) ultrazvučnim pregledom nisu viđeni drugi ultrazvučni markeri

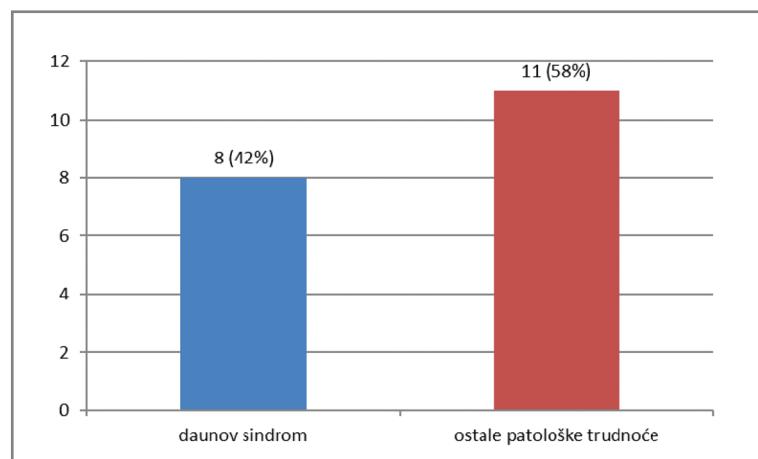


Grafikon 2.2 Struktura dobijenih uzoraka a) plodve vode amniocentesom 1120 (95%) b) fetalne krvi 54%) kordocentesom

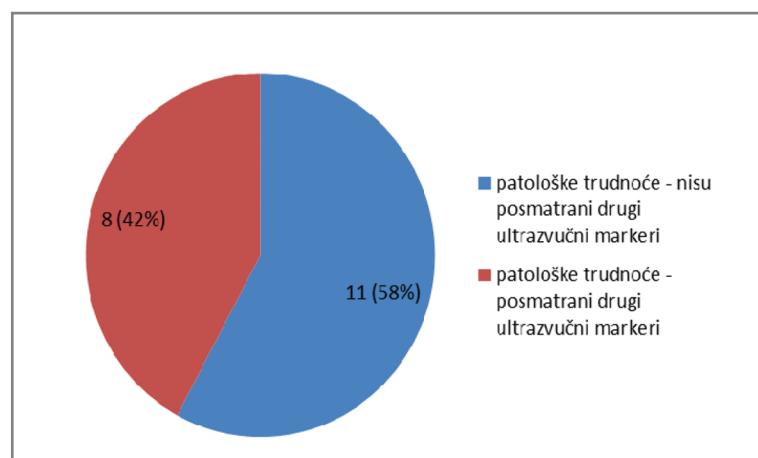
PROSPEKTIVNA GRUPA – 2012. GODINA, 1176 trudnoća



Grafikon 2.3. Struktura genetski ispitivanih trudnica za 2012-1176. a) normalan nalaz kariotipa plod a)1157(98%) patološki nalaza kariotipa ploda 19(2%)

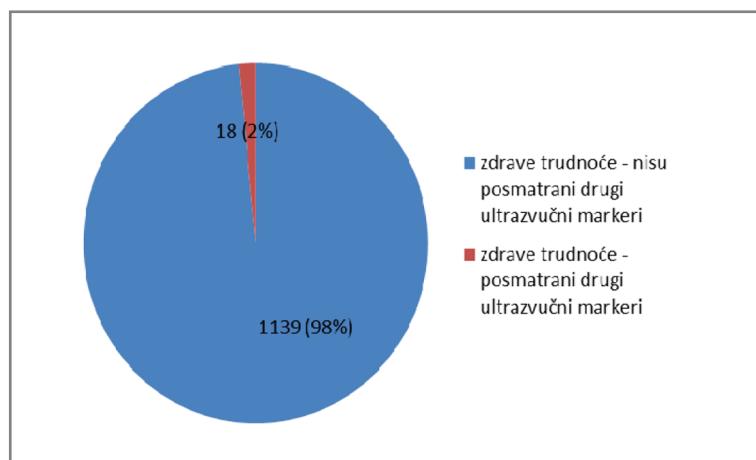


Strukttura patoloških nalaza kariotipa ploda 19, a)8(42%) Daunov sinrom, , b) 11(58%) ostali patološki hromozomski nalazi

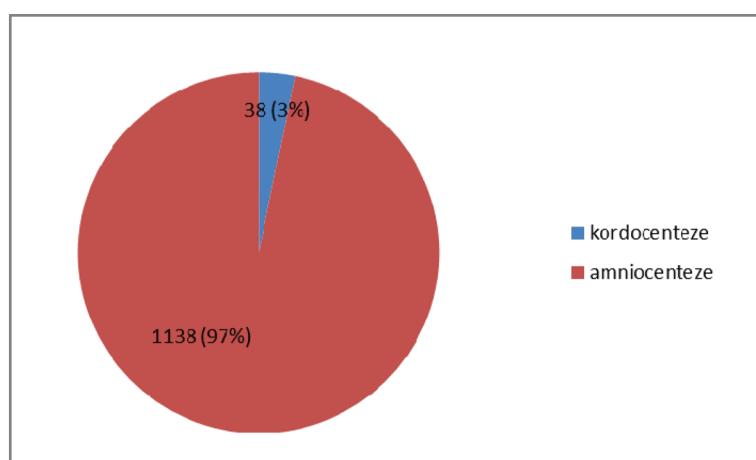


Grafikon 2.4 Ultrazvučni nalazii fetalnih ultrazvučnih markera plda kod patoloških kariotipova 19
a) 11 (58%) viđeni drugi ultrazvučni markeri b) 8 (42%) nisu viđeni drugi ultrazvučni markeri

Grafički prikaz ultrazvučnih markera kod patoloških nalaza kariotipova 19 a)11(58%)nisu viđeni drugi ultrazvučni markeri b) 8(42%)viđeni drugi ultrazvučni markeri

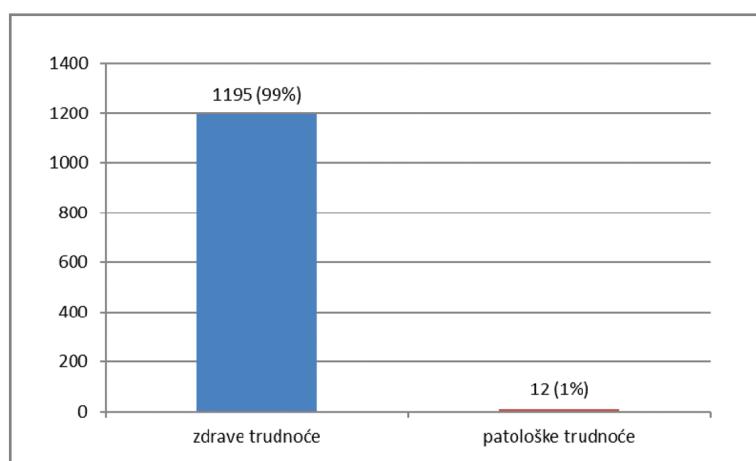


Grafikon ultrazvučnih markera kod trudnica sa normalnim kariotipom ploda a(18 (2%) b) 1139(98%) nisu biđeni drugi ultrazvučni markeri pregledom od 14 do 22 nedelje trudnoće

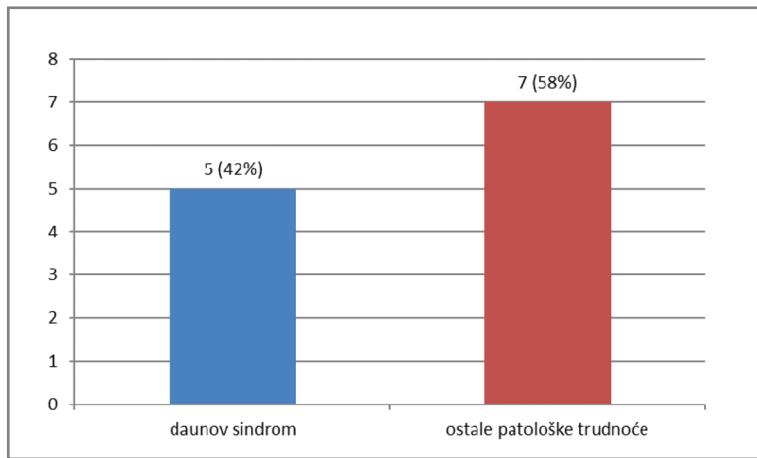


Grafaikon 2.5. Struktura uzetih uzoraka 2012 a) plodove vode 1138(97%) b) fetalne krvi 38(3%)

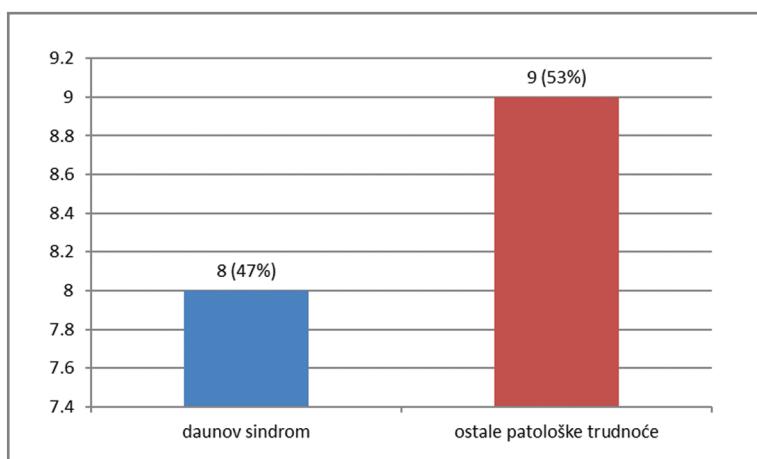
PROSPEKTIVNA GRUPA ISPITANICA – 2013. GODINA, 1207 trudnoća



Grafikon 2.6.Struktura genetiski ispitivanih trudnica 1207a) normalana mnalaz kariotipa ploda 1195(99%)b) patološki nalaz kariotipa ploda 12(1%)



Grafikon 4.2 Struktura patoloških nalaza kariotipaploda za 2013 g-12, a)5 (42%) Daunov sindrom
b) 7(58%) ostali patološki kariotipovi



Grafikon 2.7. Struktura uzoraka za genestku analizu dobijenih a)1154(96%) plodova voda b) 53/4%) fetalnie krvi kordocentesom

5.5. STATISTIČKE METODE ANALIZE ULTRAZVUČNIH OBELEŽJA I ŽIVOTNE DOBI KARIOTIPA PLODA UZORKOVANIH TRUDNICA (ČETVOROGODIŠNJA ANALIZA)

Tokom četvorogodišnje studije ultrazvučno je opservirano 4552 trudnica i svima je urađena genecka analiza ploda. Pri tome je otkriveno 66 patoloških nalaza kariotipa ploda od kojih su 31 bili sa Daunovim sindromom dok su ostali imali normalan kariotip. Deskriptivnom statičkom analizom parametarskih ne poarametarskih obeležja urađena je osnovna statistička analiza studentovim T-testom ispitana statistička značajnost parametarskih obeležja kod trudnica sa zdravim i patolokim nalazima a multifaktorskom logističkom regresijom potvrđena značajnost ispitivanih obeležja u poboljšanju prenatalnih testova u predikciji Daunovog sindroma i ostalih hromozonskih aberacija ploda. Procentualno na ispitivanom uzorku otkriveno je 1, 4% patoloških kariotipova ploda od toga 0, 6% su bili sa daunovim sindromom što se može smatrati približnim u odnosu na podatke iz literature.

5.6. Tabelarni prikaz

Tabela 10 Prikaz nalaza kariotipa ploda iz analiziranih uzoraka 190 normalni nalazi kariotipa ploda u 124 analiz irana uzorka

- b) patološki nalazi 66
- c) Sy Daun 31 kariotipa 31
- d) Ostali patološki nalazai kariotipa ploda 35

Tabela 11 Deskriptivna statistička analaiziraj oboležja

DESKRIPTIVNA STATISTIKA ANALIZIRANIH OBELEŽJA ZA PLOD SA NORMALNIM KARIOTIPOM					
	N	Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Std. Devijacija
BPD prečnik glave	124	29	54	38, 15	3, 891
Ci	64	68	89	78, 52	5, 296
debljina nuhalne	100	0, 9	2, 5	1, 488	0, 3372
FL butna kost	124	15	38, 5	23, 039	3, 5197
FTD	66	26	40	32, 88	3, 62
FTD/BPDx 100	66	68	98	88, 5	0, 047
HC obim glave	1	44	44	44	0
IOD	66	4	19	6, 96	1, 989
odnos FL/BPD	124	48	96	60, 57	6, 615
starost oca	97	18	59	33, 06	6, 549
starost trudnice	124	17	44	30, 95	5, 708
starost trudnoće dani	124	12 gw	21gw1	17, 28 gw	8, 855
vratni nabor	124	2	6	3, 96	0, 67

Rezultati i analiza dobijenih rezultata parametara kod trudnica sa normalnim nalazaom kariotipa ploda

Na osnovu dobijenih rezultata deskriptivnom statističkom analizom vidi se da kod trudnica kod kojih je genetkom analizom dobijen normaan nalaz kariotip ploda u periodu od 14 do 22 nedelje trudnoće imamo

- a) cefalični index u rasponu min 68% max 89% srednja vrednosz 78, 52% (75-85%)
- b) debljina nuhalne translucencije min 0, 9 mm max 2, 5 mm srednja vrednost 1, 488 mm granična vrednost do 2, 5 mm
- c) debljina vrontotalamične distance min 68% do max 98 srednja vrednost 88, 5%
- d) intraorbitalni diametar varira od min 4 do max 19 prosečna vrednost 6, 96 mm
- e) dužina butne kosti od min od min 0, 48 do max 0, 96 prosečna vrednost je iznosila 60, 57 granična vrednost 0, 6

- f) debljina vratnog nabora min 2 mm do max 6 mm prosečno 6 mm
- g) dob oca od min 18 godina do max 59 godina prosečna starost 33 godine
- h) dob majke od min 17 godina do max 44 godina prosečno 30, 95 godina
- m) gestacijska starost trudnoće od min 12 do 21 nedelje u proseku najčešće su genetsko ispitivanje u 17, 28 gw

Tabela broj 12

Na osnovu analiziranih statističkih dobijenih rezulata ultarzvučnih parametara kod trudnica kojima je analizom kariotipa ploda dobijen patološki nalaz kariotipa ploda, daunov sindrom ili neka druga hromozomska aberacija možemo konstatovati

- a) cefalični index min 50 max 95 % prosečni 76, 86 %
- b) nuhalna translucencija min2 max 9min srednja vrednost 5, 5 mm
- c) frontotalamična distanca min 54 % max 90% prosečna vrednost 72 %
- d) intraorbitalni dijametar min 6 max 18 sednja vrednost 12
- e) dužina butne kosti 0, 43 max 0, 63 srednja vrednost 0, 54
- g) debljina vratne brazde min 33 mm max 8 mm srednaj vrednost 6 mm
- h) starost oca min 23 godine max 52 prosečna 36, 38 godina
- m) starsot majke min 16 god max 44 godine prosečna starsost 33, 67 godina

Tabela broj 12

DESKRIPTIVNA STATISTIKA ZA KARIOTIPOVE SA HROMOYOMSKIM ABERACIJAMA (DAUNOVIM SINDROMOM I OSTALIM)					
	N	Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Std. Devijacija
AC	28	94	163	116, 14	15, 904
BPD prečnik glave	64	32	54	38, 57	4, 082
Ci	31	60	95	76, 86	8, 783
NT	56	2	9	5, 5	0, 8814
FL butna kost	64	15	33	21, 707	3, 4555
FTD	31	20	38	29, 96	7, 388
FTD/BPDx100%	31	54	90	72	0, 021
HC obim glave	27	117	186	136, 96	16, 607
IOD	31	6	18	12	13, 351
FL/BPD	64	0, 43	0, 63	54, 64	5, 889
OFD prečnik glave	14	28	55	44, 93	6, 978
starost oca	33	23	52	36, 39	6, 447
starost trudnice	64	16	44	33, 67	6, 003
starost trudnoće dani	63	15gw	22, 7 gw	17, 54gw	10, 203
NFT	64	3	9	6	1, 472

Tabela broj 13

- a) cefalični index min 60 max 95 srednja vrednost 78, 53%
- b) nuhalna transkucencija min 2 max 7, 5 mm srednja vrednost 4, 75 mm
- c) frontotalamična distanca min 44% max 95 % srednja vrednost 64, 5%
- d) intraorbitalni dijametar min 6 max 15 srednja vrednost 8, 21
- e) dužina butne kosti min 0, 42 max 0, 80 srednja vrednost 0, 58
- f) debljina vratne brazde min 3 max 9 srednja vrednost 6 mm
- g) starost oca min 23 max 48 prosečno 36 godina
- h) starsot make min 16 max 44 godine prosečna 30 godina

Prokaz i deskriptivna analiza ispitivanih parametara

DESKRIPTIVNA STATISTIKA PLOD ZA DAUNOVIM SINDROMOM					
	N	Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Std. Devijacija
FTD	13	20	38	30, 23	8, 493
AC	12	95	146	118, 83	15, 105
OFD	8	38	55	46, 13	5, 668
HC	11	117	175	136, 45	17, 195
NFT	31	3mm	9mm	6	1, 32
IOD	13	6	15	8, 21	2, 206
GW	33	15GW	22GW	122, 06/17.4GW	9, 66
starost trudnice	34	16	44	30	6, 051
starost oca	20	23	48	36, 15	6, 507
NT mm	31	2mm	7, 5mm	4, 75mm	0, 7669
BPD	31	33	50	39, 17	3, 711
FL	31	15	29	22, 172	3, 1689
FL/BPD	31	0, 42	0, 80	0, 58	8, 124
Ci %	13	60%	95%	78, 53	9, 167
FTD/BPDx100	13	44%	85%	64.5%	0.115

Tabela 14. Indikacija za genetsko ispitivanje kod trudnica sa normalnik nalazaom kariotipa ploda

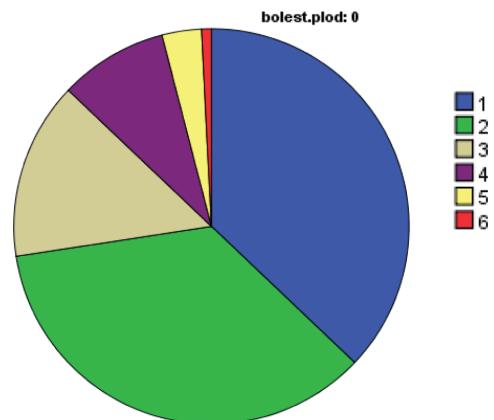
INDIKACIJE ZA GENETSKU ANALIZU KARIOTIPA PLODA KOD NORMALNIH NALAZA KARIOTIPA		
	Učestalost	Procenat
NEDOSTAJUĆI PODACI	6	4,8
uz nalaz > 2 mm >2,5 mm ili bhm DT (jedan marker)	71	57,3
bhm +	28	22,6
bhm, DS	1	,8
bhm, KA, RPM, USM, majka umrla od leukemije	1	,8
bhm, odstupanje u hednoj metafazi	1	,8
bhm, rpm opterecenje	1	,8
bhm, sestra od tetke SLDF	1	,8
bhm, SLD	1	,8
brat boluje od cereb ataksije	1	,8
brat rodjen sa anomalijom usne skoljke i ne cuje	1	,8
fmu	1	,8
hromozomopatija	1	,8
KAQ	1	,8
opterecenje Batenova bolest	1	,8
opterecenje RPM	1	,8
opterecenje SLD (rodjeni brat)	1	,8
otac psihicki bolesnik – depresija	1	,8
pije utrogestan	1	,8
sestra od tetke RPM, nije progovorio ni prohodao, ex u 18-oj godini, majka imala FMU	1	,8
SLD HEREDITET	2	1,6
Total	124	100,0

Kod 99 trudnica od 124 sa normalnim nalazom kariotipa ploda indikacija za genetsko ispitivanje ploda je bio uz nalaz nuhalne translucencije veći od 2mm a manji od 2,5 mm ili laboratorijski nalaz nalaz dobbiohemski fetalni skrininga prvog trimestra trudnoće gde je jedan biohemski marker odstupao od referentnih vrednosti (PAPPA < 0,5 ili fhCG > 2).

Tabela 15.

GRAVIDITET		
	Učestalost	Procenat
1	46	37,1
2	44	35,5
3	18	14,5
4	11	8,9
5	4	3,2
6	1	0,8
Total	124	100,0

koja.trudnoca.po.redu

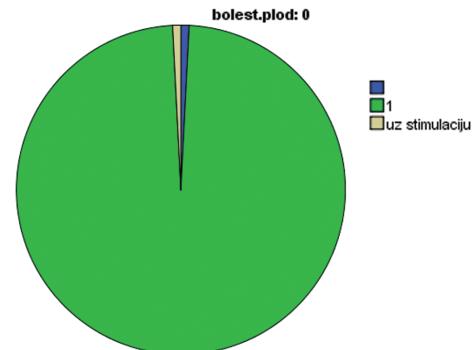


Podaci ukazuju da je najvećibropj trudnica koje dolaze na genetsko ispitovanje prvo ili drugorotke, što upućuje da se genetsko ispitivanje ploda predlaže i mlađim trudnicvama od 35 godina

Tabela 16.

KONCEPCIJA 1) SPONTANA 2) STIMULACIJA		
	Učestalost	Procenat
STIMULACIJA INSEMINACIJA	1	0,8
SPONTANA	122	98,4
IVF	1	0,8
Total	124	100,0

prirodna.trudnoca

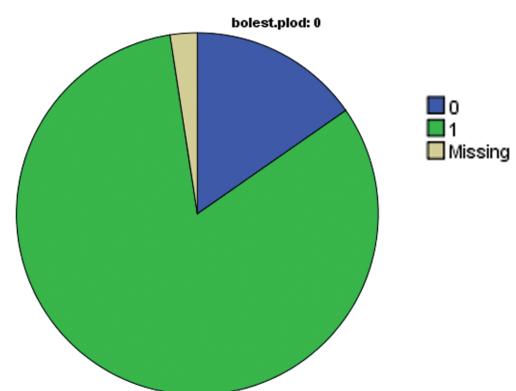


Dominiraju trudnice koje su ostale trudne prirodnim putem, dok je samo jedna trudnoća iz assistirane IVF.

Tabela 17

ULTRAZVUK 11- 13+6 GW KOD TRUDNICA SA NORMALNIM KARIOTIPOM PLODA		
	Učestalost	Procenat
NEDOSTAJUĆI PODACI	3	2,4
NIJE URAĐEN	19	15,3
URAĐEN	102	82,3
Total	124	100,0

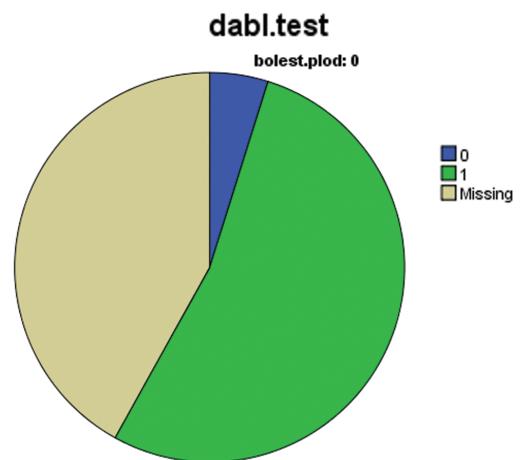
ultrazvuk.prvitrimest



Kod trudnica sa normalnim nalazom kariotipa ploda statistički gledanop preko 80% je urađen uz skrining, dok nije kod 15 % nije, dok se kod svega 2 % podaci nisu dostupni

Tabela 18 Grafički prikaz o kompletном skriningu prvog trimestra uz +bhmDT+

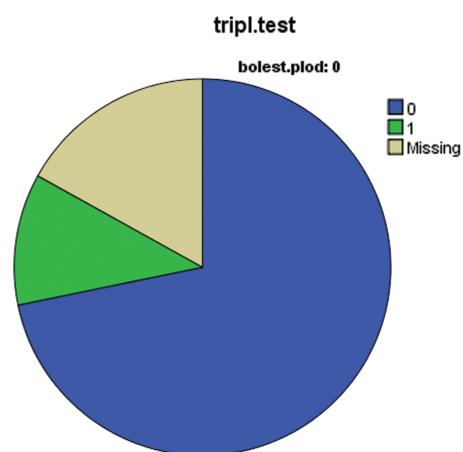
BHM- DT (fbhCG + PAPP) 10-14 GW		
	Učestalost	Procenat
NEDOSTAJUĆI PODACI	6	4, 9%
NIJE URAĐEN	6	4, 8%
URAĐEN	112	91, 3%
Total	124	100, 0%



Trudnice u velikom procentu radi i ultrazvučni pregled zajedno sa biohemijском skriningom fetalnih marekera 92%, što se smatra veoma velikom pokrivenošću trudnica prenatalnim skriningom bez obzira na životnu dob.

Tabela 19. Tabelarni prikaz biohemiskog skriminga fetalnih markera drugog trimestra -tripl testa trudnica

BHM -TRIPL TEST (AFP+HCG+uES) 14-20 GW		
	Učestalost	Procenat
URAĐEN	21	16, 9
NIJE URAĐEN	89	71, 8
URAĐENI TRIPLT + BHM-DT	14	11, 3
Total	124	100, 0

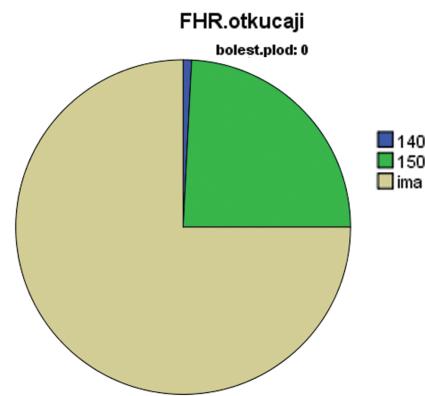


Prikaz grafički o urađenom biohemijском skriningu prvog i drugog trimestra trudnoće (dablt-test i tripl test)

Ukazuje da trudnice posle urađenog ultrazvučnog i biohemijskog skrininga samo u 17 % uradi i tripl test

Tabela 20

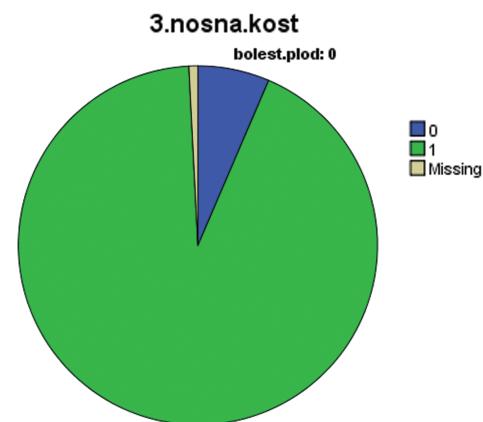
FHR+		
+/_	f(frekvenc)	%
0	1	0
100-180	120	96, 7
>100-180>	3	2
Total	124	100, 0



Grafički prikaz frekvencije fetalnog srca i ritma kod ispitivanih trudmnica sa normalnim nalažom kariotipa ploda nije registrovan odstupanja fetalnog ritma kod trudnica kojima je nalaz kariotipa ploda bio normalna

Tabela 21.

NOSNA KOST PLODA (11-13+6 GW)		
	Učestalost	Procenat
NEDOSTAJUĆI PODACI	1	0, 9
NIJE VIDJENA	2	1, 6%
VIDJENA	121	97, 5
Total	124	100, 0

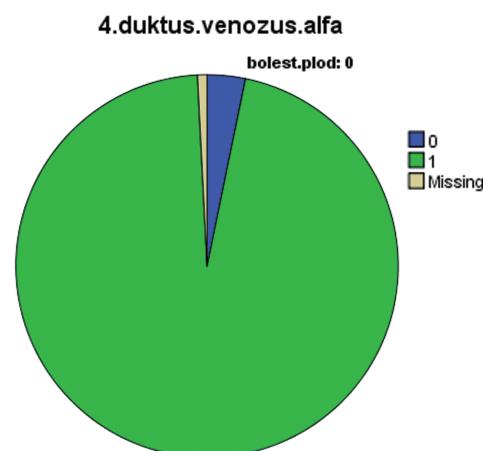


Grafički prikaz uz pregleda prve trimestra postojan je ili aplazije nosne kosti NB

Kod samo dve trudnice nije ultrazvučno viđena nosna kost ploda ali je nalaz kariotipa ploda bio normalna.

Tabela 22

CIRKULACIJA KRVI KROZ DUKTUS VENOZUS PLODA ALFA TALAS		
	Učestalost	Procenat
NEDOSTAJUĆI PODACI	1	0, 8
NEMA	4	3, 2
IMA	119	96, 0
Total	124	100, 0



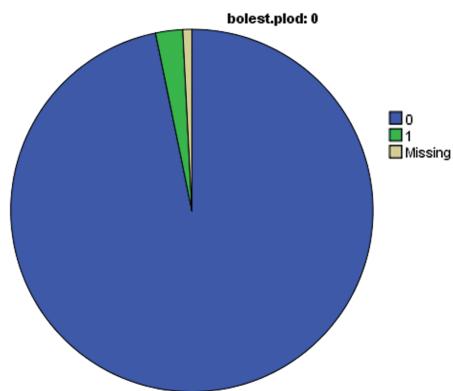
Grafički prikaz tabelarni postojanje a talasa kroz Dopplersku cirkulaciju Duktus venosus kod trudnica sa normalna nalaz kariotipa ploda

Kod 4 trudnice nije doplerskom analizom cirkulacije kroz ductus venosus ploda registrirana patološka kriva alfa talasa, ali je nalaz kariotipa ploda bio normalna

Tabela 23

OSTALI UZ MARKERI KOD NORMALNIH KARIOTIPOVA PLODA		
	Učestalost	Procenat
NEDOSTAJUĆI PODACI	1	0,8
NEMA	120	96,8
IMA	3	2,4
Total	124	100,0

5.ostali.uz.markeri

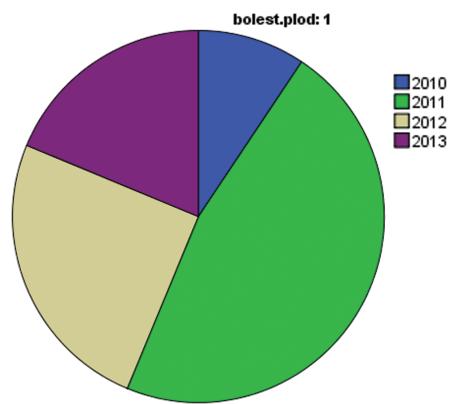


Samo kod tri trudnice sa nprormalnim nalazaom kariotipa ploda ultrazvučnim pregečledom u prvom trimestru su viđeni soft uz markeri.

Tabela 24

VREME UZORKOVANJA		
	Učestalost	Procenat
2010	6	9,4
2011	30	46,9
2012	16	25,0
2013	12	18,8
Total	66	100,0

vreme.uzork



Dat vremenski prikaz kada su analizirani uzorci po godinama istraživanja 2010-2013 sa normalnim nalazima.

Tabela 25

KARIOTIPOVI SA HROMOZOMSKIM ABERACIJAMA		
	Učestalost	Procenat
10hromozom	1	1,6
Sy TURNERT, ,	3	4,7
4hromozom	2	3,1
9hromozom	2	3,1
Sy DW 47+21	34	53,1
edwards 47+18	9	14,1
klinefelterov447+XXY	3	4,7
patau 47+13	5	7,8
super zena	3	4,7
xyy	2	3,1
Total	66	100,0

Tabelarno su prikazani patološki nalazai koji su dobijeni citogenetskom analizom kariotipom ploda tokom četvorogodišnjeg perioda. Dominiraju nalazi sa daunovim sindromom od 66 patoloških 34 je SLD.

Tabela 26

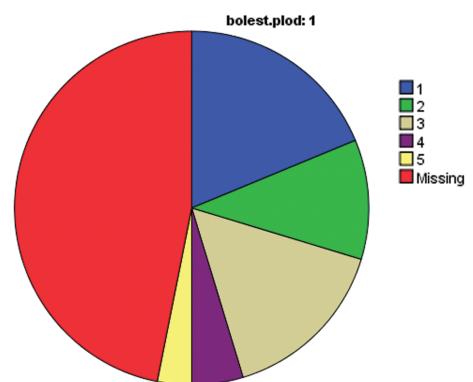
ANAMNEZA INDIKACIJE -PATOLOŠKI NALAZI		
	Učestalost	Procenat
dob + bhm-DT + dob TRUDNICE	30	46, 9
Nt>2, 5mm+bhm-DT životna dob trudnice > 33 godine	16	25, 0
anomaliae multiplices foetii	1	1, 6
bhm-DT	1	1, 6
dob+ hereditarno opterećenje(FMU, KA, Missed+	5	7, 8
bhm uz pielectasis	1	1, 6
bhm, cystic hygroma cooli	1	1, 6
bhm, nalaz na sy edwards, anomalija glavice ploda	1	1, 6
-sterelitet, IVF	1	1, 6
bhm, ventrikulomegalija	1	1, 6
hiperehogeno crevo hipothireosis	1	1, 6
Nt >2.5 mm	1	1, 6
nt, cistis plex choriodei bill	1	1, 6
nt, odstupanja u razvoju usm i ventrikulomegalija	1	1, 6
opterecenje bhm, kod supruga galaktozemija – sestra	1	1, 6
pije utrogestan	1	1, 6
Total	66	100, 0

Indikacije za genetsko ispitivanje kod patoloških nalaza kariotipa ploda su pored životne dobi trudnice, starije od 33 godine i ultra zvučni nalaz nuanalne translucencije > 2, 5 mm i biohemski markeri prvog trimestra preko 70%-

Tabela 27

GRAVIDITET		
	Učestalost	Procenat
NEDOSTAJUĆI PODACI	30	46,9
1	12	18,8
2	7	10,9
3	10	15,6
4	3	4,7
5	2	3,1
Total	66	100,0

koja.trudnoca.po.redu



Dominiraju prve i treće trudnoće kod kojih je otkriven patološki kariotipa ploda.

Tabela 28

HRONIČNE BOLESTI		
	Učestalost	Procenat
NEDOSTAJUĆI PODACI	31	48, 4
NEGIRA HRONIČNE BOLESTI	27	42, 2
alergija	1	1, 6
alergija na ibuprofen	1	1, 6
alergija na polen	1	1, 6
alergije, operisala krajnike	1	1, 6
boluje od hipotireoze, piye eutirox	1	1, 6
tubarna okluzija	1	1, 6
Total	66	100, 0

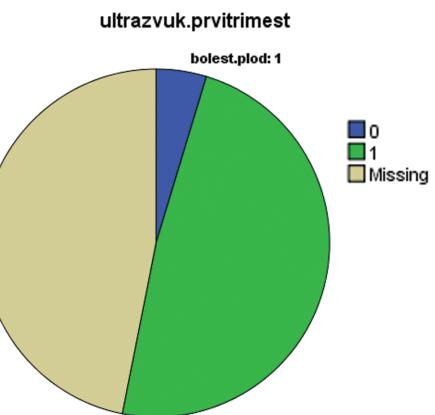
Tabela 29

PROCENAT OBOLELIH OD HRONIČNIH BOLESTI		
	Učestalost	Procenat
NEDOSTAJUĆI PODACI	31	48, 4
NEMA	27	42, 2
IMA	6	9, 4
Total	66	100, 0

Kod najvećeg broja trudnica, oko 80% kod kojih je otkriven patološki nalaza kariotipa ploda trudnice ili negiraju postojanje neke hroničnih bolesit ili su podaci ne dostupni. Taj podatak ne isključuje njihov značaj i uticaj u nastanku kongenitalnih anamalija i hromozomskih aberacija ploda

Tabela 30

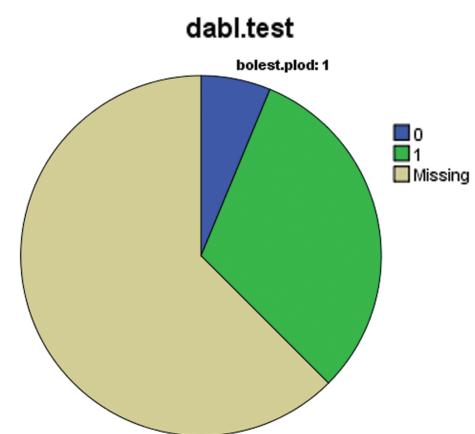
UZ 11-13+6gw KOD PATOLOŠKIH NALAZA		
	Učestalost	Procenat
NT + bhhm	30	46,9
NIJE URAĐEN	3	4,7
URAĐEN	31	48,4
Total	66	100,0



Kod trudnica kojima je otkriven patološki nalaz kariotipa ploda samo kod tri / 4, 7%) nije urađen skrining prvog trimestra, što potvrđuje značaj i važnost uprenatalnog skrininga u predikciji daunovog sindroma i ostalih aneuploidija.

Tabela 31

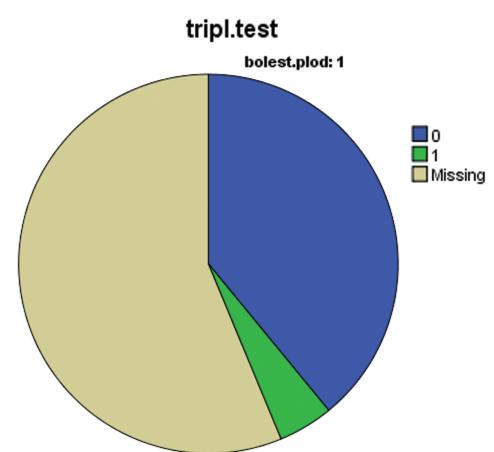
DABL TEST(PAPPA+bHCG) 11-14gw		
	Učestalost	Procenat
NEDOSTAJUĆI PODACI	40	62,5%
NIJE URAĐEN	3	4,7%
URAĐEN	20	31,3%
Total	66	100,0%



Kod 20 trudnica 32% je urađen samo laboratoriski skrining fetalnih biohemijskih markera dabl test a (), što ukazuje na njegov značaj u predikciji hromozomskih abracacija ploda od 14 do 22 nedelje trudnoće, ko dopuna prethodnim nalazima

Tabela 32

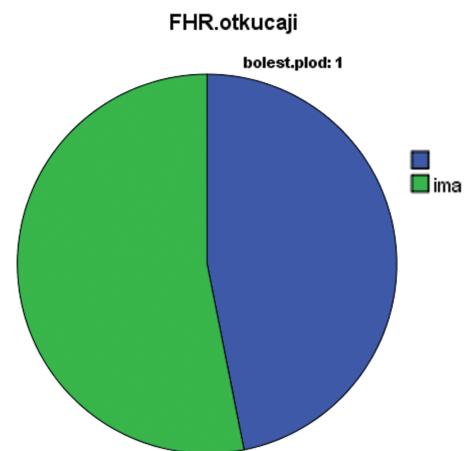
TRIPL TEST (AFP+HCG+uES) 14- 20 GW		
	Učestalost	Procenat
NEDOSTAJUĆI PODACI	36	56,3
NIJE URAĐEN	25	39,1
URAĐEN	3	4,7
Total	66	100,0



Biohemski skrining fetalnih markera tripl testa je urađen samo kod tri trudnice, dok kod 61 od 66 sa patološkim nalazom kariotipa ploda nije, što ukazuje da su dominantni dopunski podaci dobijeni ultrazvučnim pregledom od 14 do 22 nedelje trudnoće.

Tabela 33

FHR + (100-180) ritmična +.-		
	Učestalost	Procenat
ima, ritmična-	30	46,9
ima +ritmična+	34	53,1
Total	66	100,0



Nije uočena promena ritma kod 30 dok kod 34 ne dostaju podaci o promena ritma ili postojanju brakikardije ili tahikardije ploda kod otkrivenih patoloških nalaza.

Tabela 34

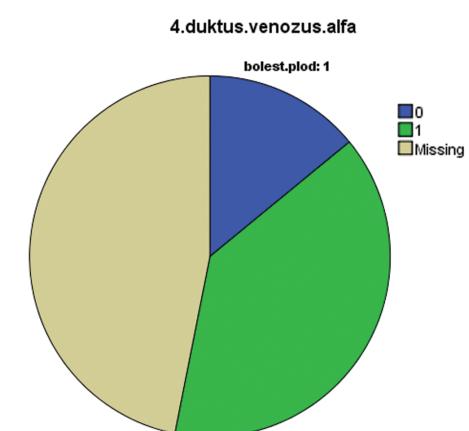
NOSNA KOST		
	Učestalost	Procenat
NEODSTAJUĆI PODACI	31	48,4
nema	11	17,2
ima	22	34,4
Total	66	100,0



Kod 11 plodova sa otkrivenim nalazom patološkog kariotipa ploda uočena je hipoplazija nosne kosti, dok kod 31/48% podaci nisu postojali.

Tabela 35

CD.DUKTUS VENOZUS ALFA T.		
	Učestalost	Procenat
nedostajući podaci	30	46,9
nema	9	14,1
ima	25	39,1
Total	66	100,0

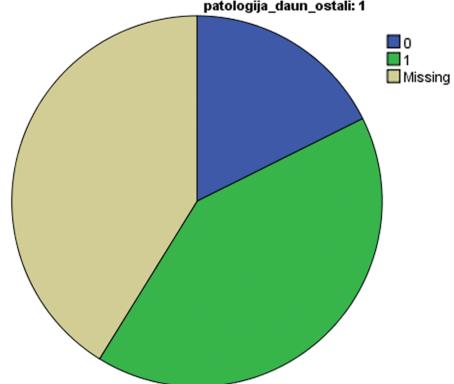


Kod 9/ 14%, od ukupnog broja je uočen patološki alfa talas od 665 kod kojih je otkriven patološki nalaza kariotiapa ploda

Tabela 36

UZ MARKERI 14-22 GW		
	Učestalost	Procenat
nedostajući podaci	36	50,0
nema	19	29,7
ima	13	20,3
Total	66	100,0

3.nosna.kost



Kod 13/ 30% od 66 patoloških nalaza ultrazvučnim pregeledom trudnica je otkriveno postojanje nekog soft mareker drugog trimestra trudnoće, što ukazuje na njihov značaj u predikciji daunovog sindroma i ostalih aneuploidij

Tabela 37

INDIKACIJE ZA GENETSKO ISPITIVANJE TRUDNICA SA NALAZOM KARIOTIPA PLODA - DAUNOV SINDROM		
	Učestalost	Procenat
dob trudnice >33 god	13	38,2
Uz Nt>2, 5 mm+bhmDT+dob	8	23,5
Hereditarni opterećenje, dete sa SLD ili KA	1	2,9
bhm DT.bhm TRIPLTest	5	14,7
uz marker pielectasis	1	2,9
	1	2,9
uz marker hiperehogeno crevo, ventrikulomegalija	1	2,9
	1	2,9
nt, cistis plex choriodei bill	1	2,9
atrezia duodenuma	1	2,9
skraćeni ekstremiteti	1	2,9
Total	31	100,0

Veoma značajno naglasiti životna dob trudnice 13(38%), ultrazvučni nalaz nt> 2, 5 mm + bhmDT 8 (23, 5%), odstupanje bhmDT+bhmTT(14, 7%), opterećena anamnez hereditarno opterećenje 1(3%).

Tabela 38

Tabelarni prikaz indikacija za genestko ispitivanje trdunica sa nalazom kariotip ploda Daunov sindrom

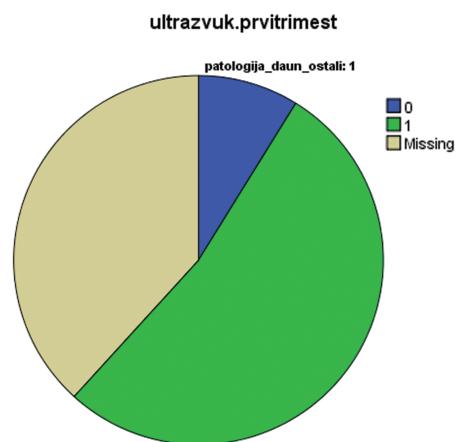
Prvog trimestra trudnoće

- a) životna dob trudnice 38 %
- b) uz nalaz 23, 5% NT :> 2, 5mm
- c) ostale

14, 7% je odsupanje u nalazu biohemijskog skrininga prvog i drugog trimestra

Tabela 42

ULTRAZVUK PRVI TRIMESTAR		
	Učestalost	Procenat
NEDOSTAJUĆI PODACI	13	38,2
NIJE URAĐEN	3	8,8
URAĐEN	18	52,9
Total	31	100,0



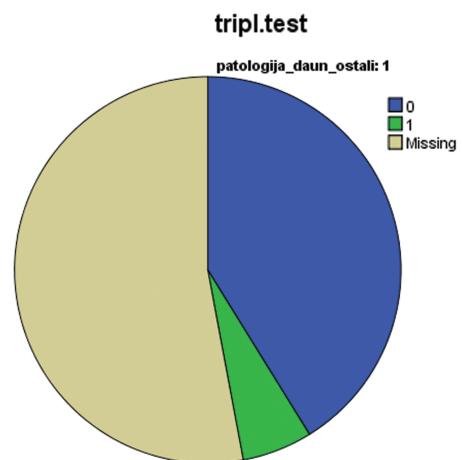
Samo kod tri trudnice nije urađen prenatalni ultrazvučni skrining prvog trimestra a otkriven je daunov sindrom ploda

Tabela 43. Urađen dabl test trudnici u prvom trimestru prenatalnog skrininga

DABL TEST		
	Učestalost	Procenat
NEDOSTAJUĆI PODACI	4	11,8
NIJE URAĐEN	4	11,8
URAĐEN	59	32,4
Total	31	100,0

Tabela 44

TRIPL TEST		
	Učestalost	Procenat
NEDOSTAJUĆI PODACI	18	55,9
NIJE URAĐEN	14	11,8
URAĐEN	2	32,4
Total	31	100,0



Kod tri trudnice nije urađen dabl test, a kod dve sa otkrivenim daunovim sindromom ploda tripl test drugog trimestra trudnoće

Tabela 45

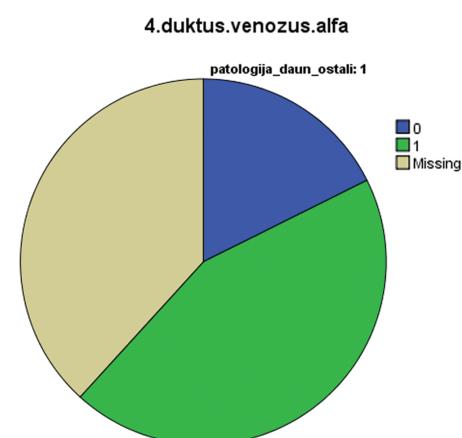
NOSNA KOST		
	Učestalost	Procenat
NEDOSTAJUĆI PODACI	14	41,2
nema	6	17,6
ima	14	41,2
Total	31	100,0



Kod 31 nalaza sa daunovim siondromom kod 6 nije viđeno postojanje nosne kosti ploda 17,6% a kod 14 /41%) je viđeno njeno postojanje.

Tabela 46

CD.DUKTUS VENOZUS alfa talas		
	Učestalost	Procenat
NEDOSTAJUĆI PODACI	13	38,2
nema	6	17,6
ima	15	44,1
Total	34	100,0



Kod 6 tridnica kod kojih je otkriven daunov sindrom ploda doplerskom procenom cirkulacije kroz duktus venosus registrovana je nepravilnost alfa talasa od 14 do 22 nedelje trudnoće

Tabela 47

Analiza parametarskih obeležja i

T-TEST RAZLIKA

TRUDNICE SA NORMALNIM I PAT. NALAZOM KARIOTIPI PLODA (DOWN SY)					
	bolest plod	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
FTD/BPD x 100	zdrav	66	0,8853	,04683	,00576
	daun	12	0,7898	,11376	,02077
starost trudnice	zdrav	124	30.95	5.708	.513
	daun	31	34.56	6.051	1.038
starost oca	zdrav	117	33.06	6.549	.605
	daun	20	40.15	6.507	1.455
debljina nuhalne translucencije (NT)	zdrav	100	1.49	.337	.034
	daun	12	2.19	.767	.181
BPD	zdrav	122	38.15	3.891	.352
	daun	34	39.17	3.711	.656
FL	zdrav	122	23.04	3.520	.319
	daun	31	22.17	3.169	.560
vratni nabor (deblji od 6mm)	zdrav	124	3.96	.670	.061
	daun	31	5.44	1.320	.288
FL/BPD	zdrav	124	60.57	6.615	.617
	daun	31	58.60	8.124	1.773
IOD (intraorbitalni dijametar)	zdrav	64	6.96	1.989	.247
	daun	12	8.21	2.206	.481
Ci (cefalicni indeks 75-85%)	zdrav	64	87.52	75.296	6.991
	daun	12	78.54	9.167	2.050

Analiza ispitivanih obeležja

- fronto-talamično rastojanje kod nalaza sa normalnim nalazom kariotipa ploda prosečna 88% kod Daunovog sindroma 78%
- životna dob trudnice kod trudnica sa normalnim kariotipom ploda prosečna 30,95 godina, dok trudnica sa Daunovim sindromom ploda 34,56 godina
- Životna dob oca, kod naormalnog nalaza kariotipa ploda prosečna 33 godine, a kod daunovog sindroma ploda 40 godina

4. Debljina nuhalne translucnica 11-14 nedlejetrudnoćekod normalnog nalaza ploda prosečna 1,49, a kod ploda sa Daunovim sindromom prosečna 2,19
5. Debljina vratnog nabora 11-22 nedlje trudnoće kod normalnog nalaza kariotipa ploda 3,96 mm, kod nalaza sa Daunovim nalazom 5,44 mm
6. Dužina butne kosti kod normalnog nalaza kariotipa ploda 0,60 kod nalaza kariotipa ploda sa Daunovim sindromom 0,58
7. Intraorbitalno rastojanje kod nalaza sa normalnim nalazaom kariotipa ploda prosečno 6,96 mmdok kod nalaza sa Daunovim sindromom ploda 8,21 mm
8. Vrednost cefaličnog indeksa kod normalnih nalaza kariotipa ploda 87% kod nalaza sa Daunovim sindromom 78,5%

Studentov t test procena parametarskih obeležja

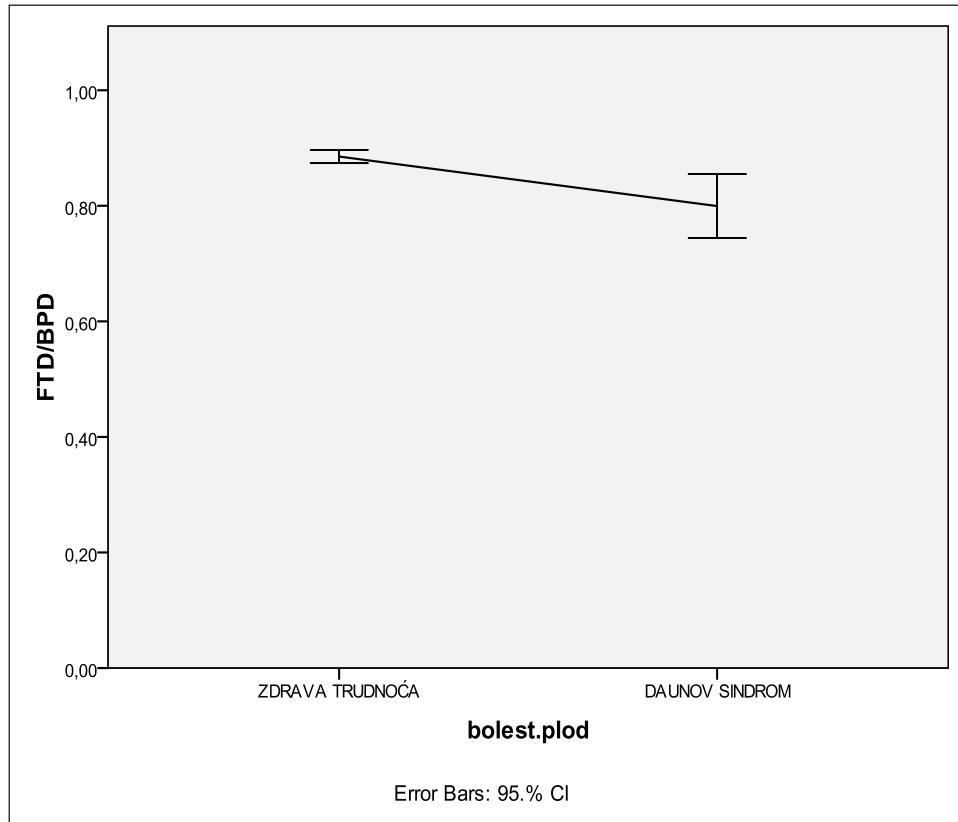
Tabela 48

	t	df	Sig. (2-tailed)
FTD/BPDx 100	-5,838	97	.000
starost trudnice	-3.222	156	.002
starost oca	-1.952	135	.053
nt>2, 5mm	-6.367	116	.000
BPD	-1.335	188	.184
FL	1.264	188	.208
NFST, >6mm	-7.891	188	.000
FL/BPD	1.209	188	.229
IOD	-2.444	95	.017
Ci>85 %	.531	95	.596

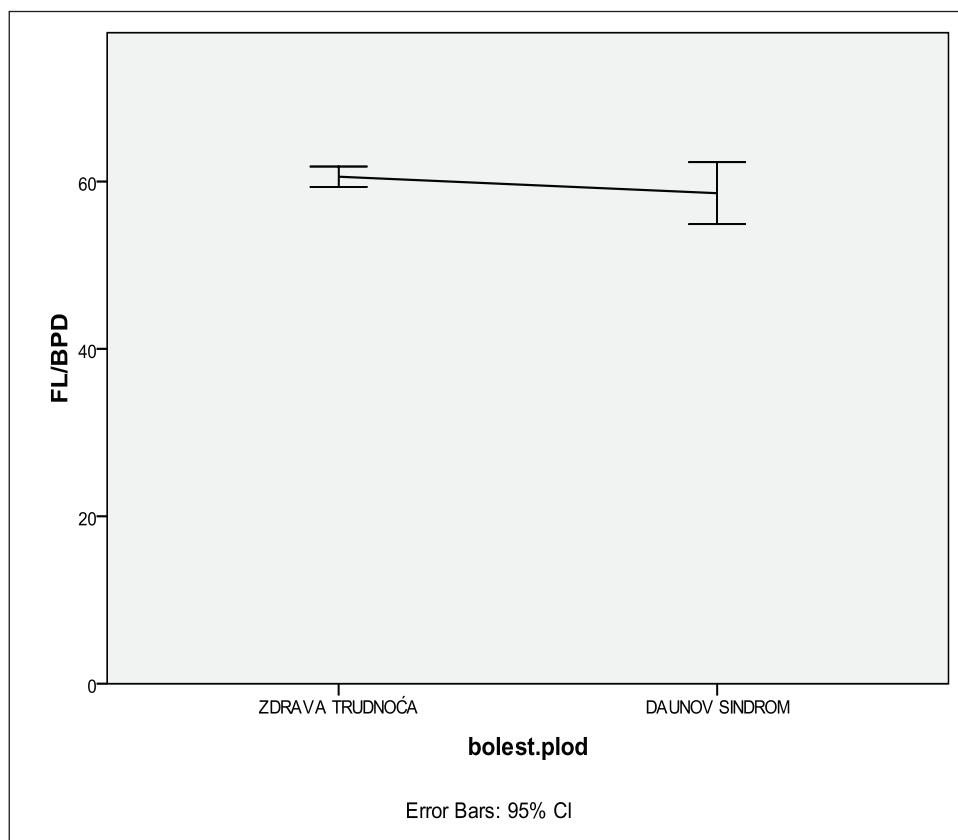
Analiza t test značajnost

Značajno odstupanje postoji kod fronto-talamičnog rastojanja $< 80\%$, $p < 0,00$ i kod zadebljanja vratne vrazde preko 6 mm $p < 0,00$ u periodu od 14 do 22 nedelje trudnće, te kod vrednosti nuhalne translucencije $> 2,5$ mm što je očekivano kao značajnog indikator za genetsko ispitivanje ploda od 11 do 14 nedelje, malo iznenađuje starsost oca sa $p < 0,05$, starost trudnice $p < 0,002$, dok dužina butne kosti nije pokayala yna;ajnost raylike kod normalnog i kariotipa sa dunovim sindromom $p < 0,229$

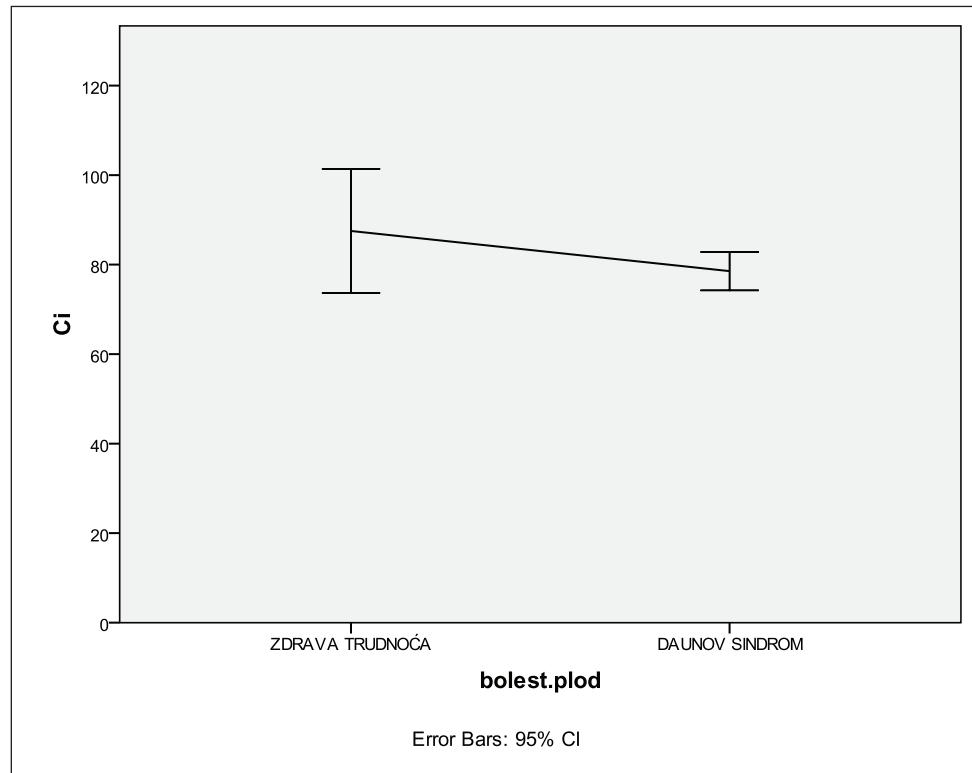
Grafički prikazi analiziranih obeležja u predikciji dunovog sindroma



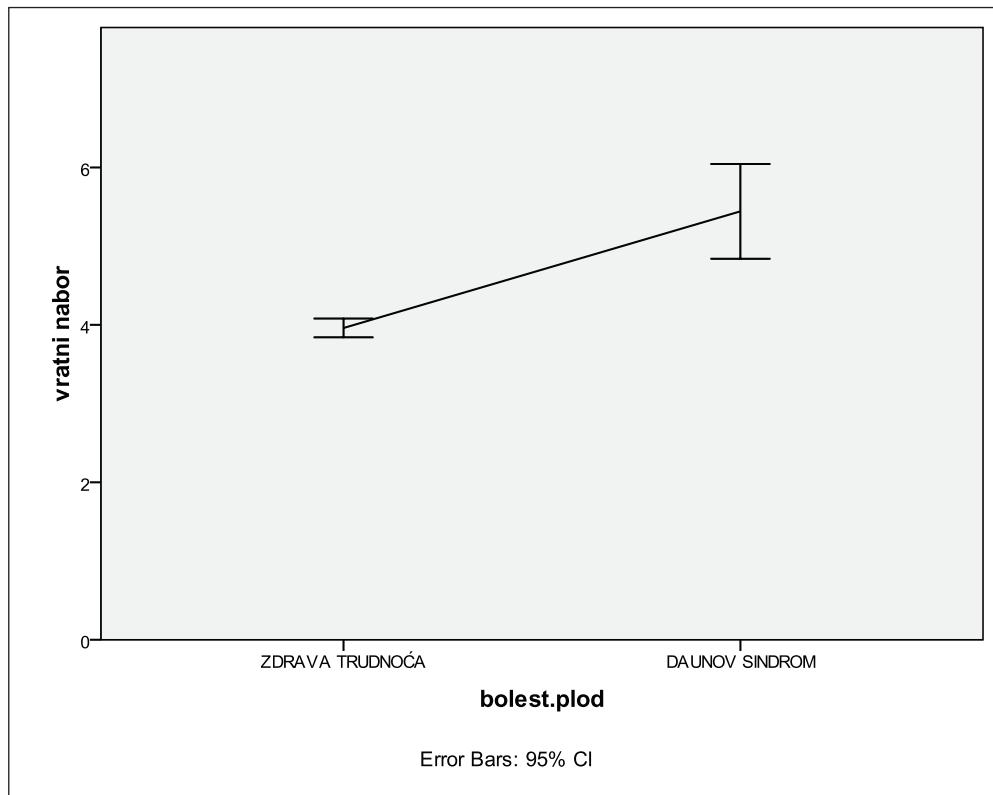
a) dužina fronto-talamičnog rastojanja zdrav-bolestan plod



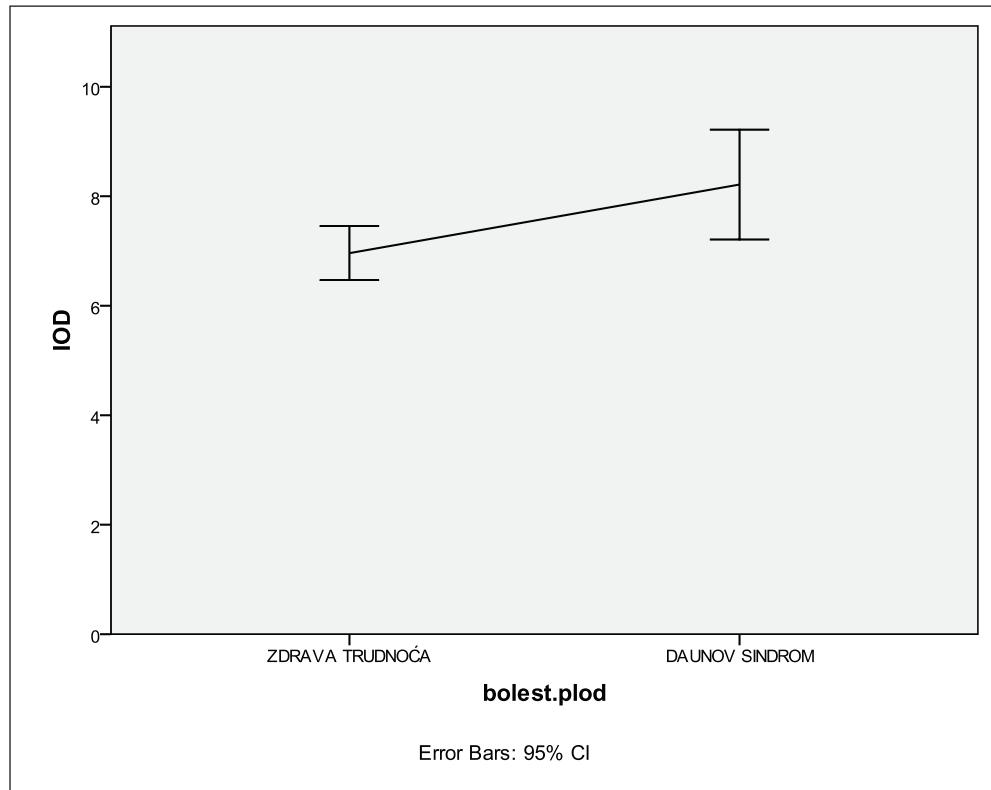
b) bužina butne kosti zdrav-bolestan plod



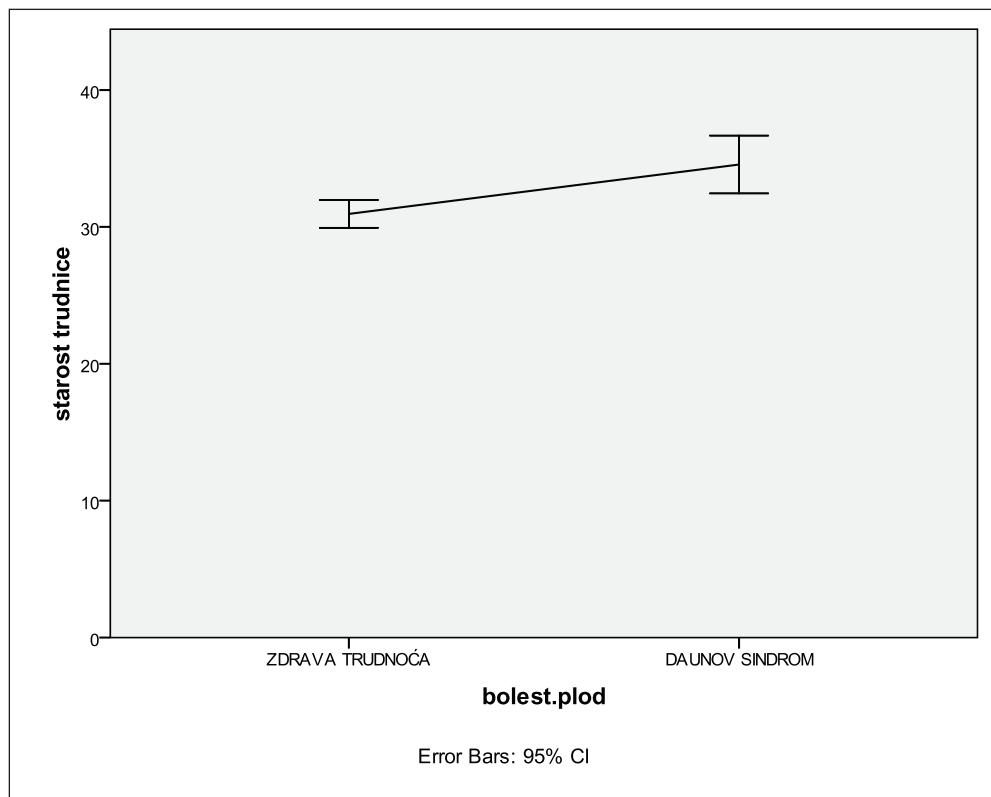
b) vrednost cefaličnog indeksa



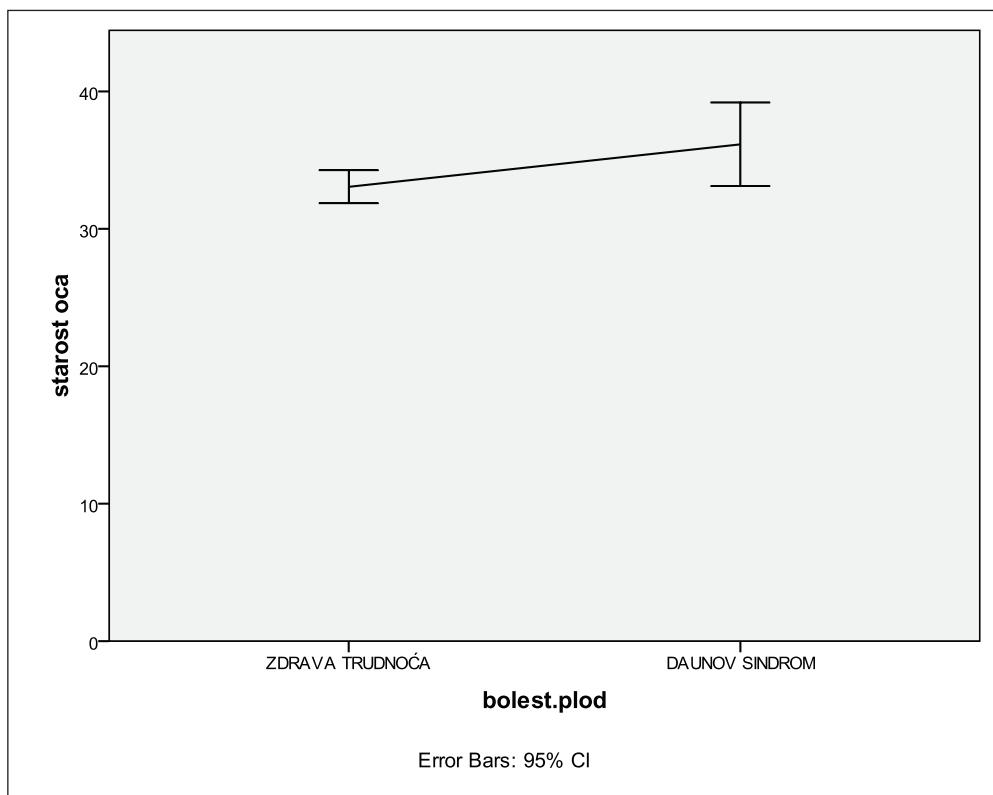
d) debljina vratne brazde zdrav-bolestan plod



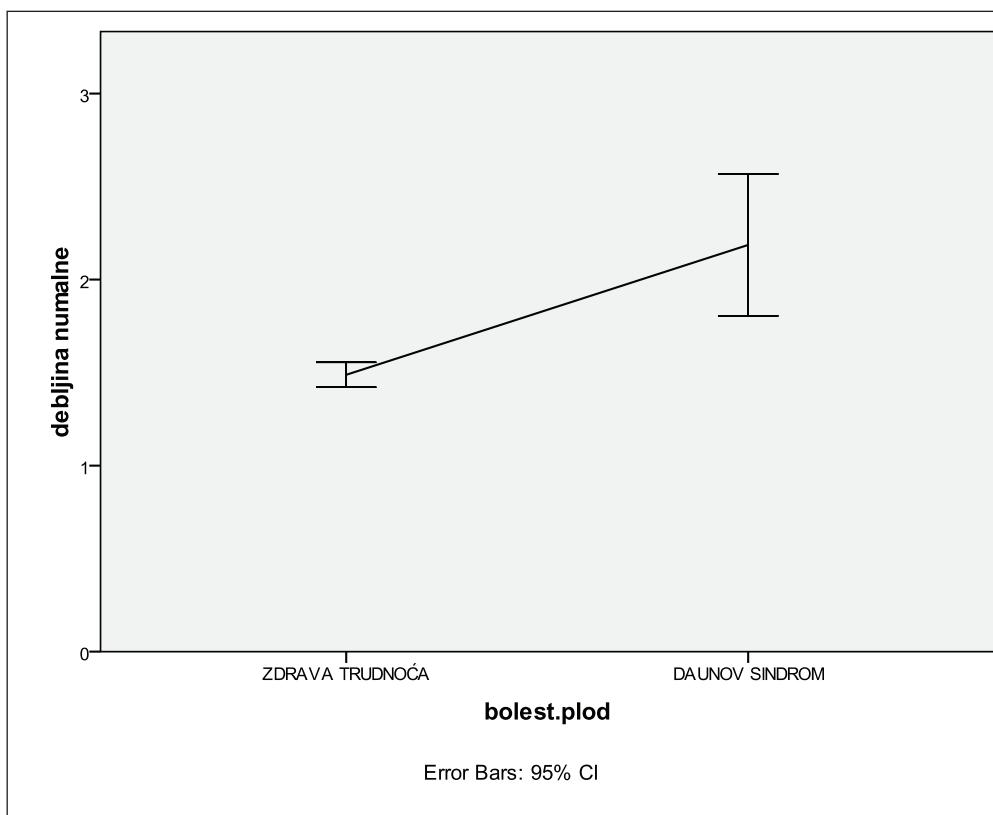
e) intraorbitalno rastojanje



životna dob trudnice



životna dob oca



debljina nuhalne translucencije

5.7. MF LOGISTIČKA REGRESIVNA ANALIZA – PREDIKCIJA KOD SVIH ANALIZIRANIH UZORAKA 190 TRUDNiCA

Tabela 49

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
FTD/BPDx100	1,445	0,477	70,384	1	,013	5,000
da li ima hronične bolesti	-3,782E-01	1,210	,098	1	,755	,685
starost trudnice	,028	,099	,080	1	,777	1,028
starost oca	,138	,099	1,937	1	,164	1,148
debljina nuhalne	1,741	,803	4,697	1	,030	5,702
vratni nabor	1,671	,644	6,741	1	,009	5,319
FL/BPD	,058	,030	3,817	1	,051	1,060
nosna kost	27,572	9085,377	,000	1	,998	9,431E+11
IOD	,198	,246	,646	1	,422	1,219
Ci	-1 062E-03	,006	,037	1	,847	,999
duktus venozus alfa	,947	2,437	,151	1	,698	2,578

MF LOGISTIČKA REGRESIVNA ANALIZA – PREDIKCIJA DAUNOV SINDROM 31 – ZDRAVIM 159

Tabela 50

	type III sum of squares	df	mean square	F	p
NB	1,778	1	1,778	22, 618	,000
CDDValfa	,002	1	,002	,020	,887
NT	,215	1	,215	2,735	,103
FTD/BPD	,542	1	,542	6,892	,011
NFST	1,098	1	1,098	13,963	,000
FL/BPD	,129	1	,129	1,635	,205
IOD	,000	1	,000	,002	,962
Ci	,002	1	,002	,024	,878
starost trudnice	,231	1	,231	2,945	,091
starost oca	,000	1	,000	,002	,967

Tabelarni prikazi senzitivnosti integrativnih ultrazvučnih testova i životne dobi primenom multifaktorske regresivne logaristamske analize u ispitivanom uzorku

Primeri 4

1. Na ukupnom broju ispitivanih uzorka 190 analizom dva standardna ultrazvučna parametra
a) debljina vratnog nabora + b) dužina nad kolenice)
2. Na ukupnom broju ispitivanih uzoraka 190 analizom standardna dva ultrazvučna parametra I dodatna karakteristična za prvi I drugi trimestra trudnoće a) nosna kost + b) alfa talas duktusa venosusa
3. Na uzorku prospektivne analize ispitivano 97. Analizom sva četiri ultrazvučna parametra
4. Na uzorku koji je analiziran tokom prospektivne analize 97, pored četiri analizirana ultrazvučna parametra dodatna analiza tri skriivena parametra a) frono-talamičnog rastojanja, b) intra-orbitalno rastojanja, c) cefaličnog indeksa

Tabelarni prikaz MRLA

Retrospektivna Prospektivna broj ispitanica 190

životna dob +

- a) debljina vratnog nabora > 6, = 6
- b) dužina butne kost/bpd < 0,6

Tabela 51. Analizirana obeležja 190 ispitanica MLR 75,9%

		Predicted		Percentage Correct
		bolest.plod		
Observed	0	1		Percentage Correct
	Step 1 bolest.plod	0	138	100, 0
		1	20	24, 1
	Overall Percentage			75, 9

Senzitivnost je bila 75,9%, prilikom prenatalnog ultrazvičnog skrininga od 14 do 22 nedelje Analizom debljine vratnog nabora i dužine butne kosti.

Tabela 52. Analizirana 4 ultrazvučna parametra ispitanica

Observed		Predicted		Percentage Correct	
		bolest.plod			
		0	1		
Step 1	bolest.plod	0	139	85,7	
		1	6	65,0	
Overall Percentage				80,7	

PROSPEKTIVNA PROSPEKTIVNA ANALIZA primenom MFLR

životna dob trudnice +

- a. Debljina vratnog nabora ploda $>, = 6 \text{ mm}$
- b. Dužina butne kosti ploda $< 0,6$
- + c) postojanje nosne klosti ploda d) CD DV postojanje alfa talasa

Senzitivnost prenatalnog skrininga analizom četiri ultrazvučna parametra je bila u istraživanju

80,7%

PROSPEKTIVNA ANALIZA

životna dob+

- a. Debljina vratnog nabora ploda
- b. Dužina butne kosti ploda

Tabela 53. Analizirana obeležja 97 ispitanica MLR 77,6%

Observed		Predicted		Percentage Correct	
		bolest.plod			
		0	1		
Step 0	bolest.plod	0	60	100,0	
		1	5	,0	
Overall Percentage				77,6	

Prospektivna analiza (2012, 2013) otkriveno je patološki nalazi kariotipa 31 od ukiupno analizirana 2350 uzorka. U istraživanju analizirano 97, od toga sa patološkim nalazom 31,13 sa daunovim sindromom. Primena MFLR analize u proceni vetovatnoće postojanja Daunovog sindroma i ostalih hromozomskih aberacija ploda na svih 97 kariotipova

analizirana obeležja 5 + životna dob max senzitivnost 93.0%, LRRE 7.0%

životna dob + gestacijska starost

1. debljina vratnog nabora ploda
2. dužina butne kosti ploda
 - + a) nosna kost b) duktus venosus
3. fronto-talamično rastojanje
4. intra-orbitalno rastojanje
5. cefalični indeks

Tabela 54 – Ukupan broj patoloških nalaza 66 (31 SLD)

MRLA patološki nalazi

Observed	Predicted		Percentage Correct	
	bolest.plod			
	0	1		
Step 1 bolest.plod	0	86	100,0	
	1	4	66,7	
Overall Percentage			93,0	

Procena senzitivnosti ultrasonogtafskog testa kod patoloških nalaza kariotipa ploda primenom MLRL na sve potkrivene patološke kariotipove (36), daunov sindrom (13) analizom 7 ultrazvučnih markera i životne dobi trudnic. Uz standardne markere drugog trimestra trudnoće I dva dodatna, analizirana su I tri prikrivena(fronto-talamuično rastojanje, itra-orbitalno rastojanje I cefalični index) ploda I dobijena je značajn poboljšanje senzitivnosti prenatalnog skrininga u odnosu na vrednost oba biohemsijka I izolovani ultrazvučni prvog i drugog trimestra. Senzitivnost prenatalnog skrininga iznosila je do 93%, LR 7%.

Parametarska obeležja

Životna dob trudnice – gestacijska starost trudnoće

Parametarska obeležja

- 1) Debljina vratnog nabora
- 2) Dužina butne kosti ploda
- 3) Fronto-talamično rastojanje
- 4) Cefalični index
- 5) Intra-orbitalno rastojanje

Ne parametarska obeležja

- 1) Nosna kost
- 2) Duktus venozus

MRLA životna dob trudnice + 7 ultrazvučnih parametara + ne daje senzitivnost 94% 6 % lažno pozitivni!!Ukoliko bi se inkorporirao biohemski skrining prvog i drugog trimestra sasvim je prenatalnom ultrazvučnom skriningu mogaoči još veća senzitivnost skriniga i preko 97%, 5%LP!

VI DISKUSIJA

Kongenitalne anomalije se javljaju kod 3–5% svih novorođenčadi a predstavljaju najčešći uzrok smrtnosti po rođenju ili tokom prve godine života. Od njih 20–25% su uzrokovane hromozomskim aberacijama, a daunov sindrom je najčešća 0,5% i najčešći je uzrok mentalnih retardacija dece.

Daunov sindrom (DS) ili trizomija dvadeset prvog hromozoma (T21) je jančeša hromozomska aberacija najčešći uzrok mentalnih retardacija među živorođenima. Učestalost je pribлизно od 1 : 600 do 1 : 800 (u Srbiji 1 : 721 (Krstić A), u Hrvatskoj 1 : 770 (Brajenović Milić B., Ristić S, i Rijeka-Istara 1996.). Učestalost i prevalenca bi bila značajno veća da od 8 do 29% trudnoća sa trizomijom 21 trudnica spontano pobaci ili plod intrauterino umre, a sve češće se intrauterino otkriva sumnja na njegovo postojanje prenatalnim invazivnim skrining testovima, a potom sumnja potvrđuje citogenetskom analizom kariotipa ploda do 24 nedelje. Slobodna trizomija, koja nastaje kao posledica ne razdvajanja hromozoma tokom oogeneze, najčešća je i prisutna u 95% daunovog sindroma, u 4% je u pitanju translokacioni tlo trizomija, koja nastaje kao posledica Robertsonove translokacije, dok je samo 1% daunov sindrom posledica mozaicizma.

Prekid trudnoće u Srbiji je po takonui dozvoljen do 24 nedelje trudnoće, a u hrvatskoj do 22 nedelje. Obzirom da i dalje najveći broj dece sa daunovim sinromom rađaju trudnice mlađe od 35 godina trebalo bi se pridržavati uputstva da svim trudnoicama treba predložiti prenatalni skrining na hromozomopatije i daunov sindrom do 20 nedelje, što je i preporuka Američkog društva opstetričara i ginekolog, objavljen 2007 godine. Trudnica mora pristati na predložene skrining testove, ali mora biti spremna prihvati i invazivne metode ukoliko se predlože, iako popстоji mogućnost komplikacija (0,5–1%). Treba naglasiti da trudnica uz saglasnost supružnika i po dobijanju nalaza kariotipa ploda može odlučiti da ne prekine trudnoću, što je njen ne otuđivo pravo da roditelji odlučuju o pravu na život fetusa, ali ima pravo da se informiše o genetskom zdravlju još ne rođenog deteta.

Daunov sindrom se javlja u 97% de novo u porodicama bez prethodno opterećene anamneze za sve aneuploidije. U populaciji od 5% majki iznad 35 godina rizik pojave daunovog sindroma je 1 : 650 (Hook, Cross, 1983), do 1: 800 (Cuckle H, Nachahal K,.. 1991, England)

Najveći broj urođenih anomalija nije u korelaciji nastaje iz nepoznatih razloga, ali je činjenica da njihovo nastajanje je nezavisno od starosti roditelja. Što se tiče pojave daunovog sindroma i ostalih hromozomskih aberacija ploda, poznato je da životna dob trudnice značajno utiče na prevalencu, jer sa mačinom starošću raste rizik od njihovog nastajanja. Još uvek nije jasno definisan stav koliko starost oca i u kojoj meri, ali je pounato da se kod muškaraca starijih od 42 godine mogu javiti mutagene promene na genima mnogih hromozoma pa postoji opravdana sumnja da i godine očeva mogu usloviti ili bar u korelaciji sa godinama trudnice značajno uticati na povećanje učestalosti pojave daunovog sindroma i drugih hromozomskih aberacija ploda. U Hrvatskoj je stav da se prelaže genetsko ispitivanje

trudnica i analiza kariotipa ploda ukoliko otac deta ima 50 i više godina. Kod nas postoji nekoloko shvatanja, ali još uvek nije zauzet zvaničan stav koje su to godine oca deta kada treba obavezno savetovati genetsko ispitivanje ploda i u trudnoći. Po nekim je to 43 godine, po drugima 45 godina, a po trećima ukoliko je zbir godina supruznika 70, ali definitivan zajednički stav još uvek u Srbiji među lekarima nije postignut.

Najznačajniji neinvazivni test, čija je primena u Srbiji najčešće u primeni i koji se koristi u okviru prenatalne dijagnostike je kombinovani skrining predstavljen od strane „Fetal medicine Foundation“ koji je procesuirao u praksi Prof. dr Kipros Nikolaides. Od 2007. godine obavezan je u zemljama Evropske unije. Zasniva se na kombinaciji biohemiskog skrininga dva fetalna markera prvog trimestra, PAPPA i free beta hCGi ultrazvučnog skrininga, debljine nuhalne translucencije od 11 do 14 nedelje trudnoće, Komputerski se zatim određuje stepen rizika postojanja daunovog sindroma i nekoh drugih hromozomskih aberacija ploda (trizomija 13, 18). Podela rizika je urađena po sledećoj klasifikaciji prihvaćenoj i kod nas. Trudnice prve kategorije sa visokim rizikom rađa se 82% deca sa daunovim sindromom (T21), a iz grupe sa srednjim rizikom rodiće se 16% dece (T21), dok će se iz grupe sa niskom rizikom roditi svega 2% dece sa daunovim sindromom (T212). U zemljama Evropske unije se tudnicama sa visokim rizikom savetuje (SVC ili RAC) kariotipizacija ploda. Kod trudnica koje pripadaju drugog i trećoj grupi kod kojih je kombinovanim testom dobijen rizik veći od 1:300, ili se ultrazvučnim pregledom.

Da nijedan do sada otkriven i primenjen prenatalni skrining test bilo biohemski ili ultrazvučni u predikciji daunovog sindroma nije dao rezultate sa 100% sigurnošću, u prilici smo da primenom raznih kombinovanih testova pokušamo iznaći najsenzitivniji, koji bi omogućio što precizniju selekciju trudnica sa povećanim rizikom daunovog ili drugih sindroma.

To se u prvom redu odnosi na kombinovani biohemski skrining test fetalnih biohemskih markera, koji može da značajno poboljša predikciju. Međutim i pored značaja koji imaju ova dva testa analizom pet fetalnih biohemskih markera, još uvek nije ispunio očekivanje koje je njegova primena imala.

Prenatalni skrining u predikciji Daunovog sindroma i ostalih hromozomskih aberacija ploda tokom drugog trimestra analizom fetalnih biohemskih markera kao osnovnim skriningom ne predstavlja dovoljno validan test u predikciji Daunovog sindroma i ostalih hromozomskih aberacija. Njegova senzitivnost se po različitim statističkim podacima varira od 40% do 65%, a izvodi se između 15 do 18 nedelje trudnoće. Možda jedna od njegovih nedostataka je da pored relativno visoke senzitivnosti u predikciji daunovog sindroma, kada su u pitanju druge hromozomske aberacije je oko 50%, uz veliki procenat lažno pozitivnih rezulata. U poređenju sa biohemskim skriningom dabl testa čija senzitivnost je neznatno veća ukoliko se primenjuje individualno i iznosi i do 70%, jasno je da i integrisana oba biohemski ne zadovoljavaju standarde visoke senzitivnosti u prenatalnoj predikciji hromozomskih aberacija ploda i daunovog sindroma. Svakako životna dob trudnice i gestacijska starost predstavlja prvi korak u otkrivanju hromozomskih aberacija ploda i Daunovog sindroma.

U evropskim zemljama, a često i kod nas predlažu se tri standardna ultrazvučna pregleda tokom trudnoće, kod trudnica koje ne pripadaju niti jednoj rizičnoj grupi a tokom trudnoće nije došlo do komplikacija. Prvi od 9–12 nedelje, drugi između 19–22 nedelje i treći od 29–32 nedelje. Mada bi i kod trudnica koje ne pripadaju rizičnim grupama, možda trebalo uraditi još dva pregleda, prvi od 14 do 18 nedelje i jedan krajem trećeg trimestra trudnoće od 35 do 38 nedelje. Prvi zbog ranijeg ultrazvučnog otkrivanja sumnje na postojanje hromomopatija, a drugi zbog mogućih komplikacija od 35 do 38 nedelje kao posledici vaskularnih ili nekoh drugih faktor, koje mogu negativno uticati na plod i trudnicu.

Prenatalni ultrazvučni skrining drugog trimestra trudnoće primenom standardnog ultrazvučnog skrininga pregleda ultrazvučnim merenjem debljine vratnog nabora ploda i dužene butne kosti ploda do danas nije našla širu primenu. Razloga sigurno ima više, ali sigurno da je jadan od njih mogućnost i težnja da se u što ranije trudnoći, tokom prvog trimestra otkrije sumnja na postojanje hromozomopatije ili neke druge kongenitalne anomalije ploda. Kvaliteteni noviji ultrazvučni uređaji, naredak u skriningu dijagnostici otkrivanjem novih biohemiskih markera čije vrednosti se mogu koristiti i tokom prvog trimestra su to u značajnoj meri i omogućili. Ultrazvučni skrining drugog trimestra trudnoće u predikciji daunovog sindroma, ima relativno nisku senzitivnost (50–70%), a u novije vreme uveden je i senzitivniji prenatalni skring u prvom trimestru od 11 do 14 nedelje trudnoće koji ima veću senzitivnost, preko 90%. Skrining drugog trimestra je prvi zaživeo u SAD, još davne 1987 godine, u predikciji Daunovog sindroma i ostalih hromozomopatija a merenje se izvodi po metodologiji koju je u prenatalni skrining uvela dr Berly Benaceraf.

Primenom ultrazvučnog i biohemiskog skrininga drugog trimestra poboljšavaju se njihova pojedinačna senzitivnost, ali ne zadovoljava kriterijume za očekivanu senzitivnost prenatalnog skrininga.

Prenatalni skrining prvog trimestra od 11 – 13+6 nedelja (nt +bhMDT) sa senzitivnošću od preko 95% odgovara standardima koji su prihvaćeni ali i dalje nisu sve trudnice obuhvećene njime, ili su vrednosti granične, nedovoljno jasne.

Životna dob trudnice povećava rizik incidence Daunovog sindroma što smo statističkom analizom i potvrdili u našem ispitivanju. trudnice sa normalnim kariotipom ploda NK su imale prose;no 30, 95 godina a trudnice kod kojih je genetskom analizom uzorka otkriven kariotip sa Daunovim sindromom sa n 34, 95 godina.i starost majki je stogatistički značajno veća $p < 0,002$ Od 0,01 potvrđeno studentovim t testom.

U analiziranom uzorku trudnica sa normalnim i patološkim nalazom kriotipa ploda postoji značajno povećanje ultrazvučnih markera drugog trimestra trudnoće kod kariotipa sa Daunovim sindromom i drugim hromozomskim anomalijskim u odnosu na one sa normalnim nalazom karioitpa ploda (NK 124 -3 -2, 4%, PK 66 -13-19, 7%, DS -31-6-19.3%).

Statističkim analizama je potvrđena pretpostavka da je debljina vratne brazde ploda sa normalnim nalazom kariotipa i plodakod sa Daunovim sindromom i ploda sa normalnim nalazaom

kariotipa veće (NK 124 je 3, 94 mm, DS 31 -5, 44mm) je veća od 6 mm i da zadebljanje vratne brazde prati plod sa daunovim sindromom što je studentovim t testom i potvrđeno postoji visoka značajnost $p<0,001$ u odnosu na one sa normalnim kariotipom.

Dužina butne kosti ploda kao izolovan marker drugog trmestra trudnoće se po Snajdersovoj klasifikaciji iz 1998 smatra srednjim markerom sa faktorom od 2.0 do 4.9 i nije indikacija za genetsko ispitivanje. U našoj komparativnoj analizi plodva sa normalnim nalazom kariotiapa ploda i onih sa patološkim nalazom tipa Daunovog sinroma uočeno je da je Fl/BPD 0,60 a kod onih sa Daunovim sindromom 0,58, i Studentovim t testom $p<0,229$ nije dokazana statistička značajnost.

Frontotalamična distanca je ultazvučni parametar čije debljina se može smatrati jednim od značajnih, skrivenih ultrazvučnih markera drugog trimestra trudnoće u predikciji Daunovog sindroma a i drugih hromozomskih aberacija ploda koje karakteriše mentalna retardacija uzrokovana suženjem frontalnog režnja praćenog brahicefalijom. Kako bi se rezultat analiziranog ultrazvučnog markera bio što precizniji njegovo merenje se izvodi u kombinaciji sa biparijetalnim prečnikom glavice ploda. U našoj analizi dobili smo značajno odstupanje kod NK 0,8853 a kod patoloških kariotipova 0,7898 što je Studentovim t testom i potvrđeno $p < 0,000$ kod aficiranih plodova. Obzirom da se tokom prospektivne studije analizirao sa ciljem da poboljša već postojeće prenatalne skrining testove prvog i drugog trimestra trudnoće ukupan broj trudnica 90 (NK 66 DS 12 OSTALI 19) može se smatrati značanim u predikciji Daunovog sindroma i ostalih hromozomskih aberacija ploda. Značajno je napomenuti da postoji pozitivna korelacija suženja fronto-talamične distance kao ultrazvučnog markera I debljine vratne brazde ploda kao drugog ultrazvučnog markera p manje od 0,001, što značajno dopunjaje I poboljšava senzitivnost postojećih ultrazvučnih skrininga, pogotovo drugog trimstra trudnoće.

Potvrđen je značaj povećanja nuhalne translucencije preko 2,5 mm prvog trimestra trudnoće u predikciji Daunovog sindroma kod sto trudnica sa noianim nalazom kariotipa ploda debljina je bila 1,49 dok je kod ploda 31 sa Daunovim sindromom bila 2,19 Studentov t test je pokazao $p<0,00$ i visoku značajnost ovog ultrazvučnog parametra.

Dva neparametrijsak obeležja koja su ispitivana kako u retrospektivnoj tako i tokom prospektivne studije, Doplerska cirkulacija kroz duktis venosus i postojanje nosne kosti ploda su samo potvrdila nedovoljnju njihovu senzitivnost u predikciji daunovog sindroma ukoliko se u predikciji kombinuju Doplerska analiza se kod plodva sa patološkim nalazom kariotipa i pored naglašenog značaja nije pokazala dovoljnu senzitivnost .

U prospektivnoj studiji je na 90 trudnica analizirana još dva poznata ultrazvučna markera u cilju poboljšanja skriniga jer se smatralo da postoji pozitivna korelacija i da će se njihovom kombinacijom poboljšati sensitivnost prenatalnog skrininga Deskriptivnom statističkom analizom ci NK 87% SD 78 % a kod analize intraorbitalne distance NK 6,9 SD 8,21 i Studentovim t testom dokazano je statisti niska značajnost kod postojanja hiperelorima jer je intraorbitalna distanca $p<0,017$ ali se rezultat mora dodatno proveriti dok je kod cefaličnog index $p<0,596$ i nije pokazao statisti;ku značajnost

Životna dob oca iako izaziva polemike već duže vreme na našem uzorku je pokazala Studentovim t testom da postoji statistička značajnost $p<0,053$. Na ispitivanom uzorku kod 87 nalaza sa normalnim kariotipom i 20 sa Daunovim sindrom dobili smo da je kod NK starost oca 33 godine a kod onih sa Daunovim sindromom 40. Ovi rezultati mogu bi trebali biti predmet daljeg ispitivanja kako naučne tako i statističke provere.

Primenom MLR(multifaktorske lohgističke regresivne analize) potvrđen je značaj primena bazuog ultrazvučnog pregleda 14-22 nedelje sa overloud od ispod 80% kao i da je njegova dopuna analizom CDDV a talasa i postojanja nosne kosti nije dala značajno poboljšanje.

Poboljšanje u primeni postojećih prenatalnih ultrazvučnih skrininga je dalo merenje debljine frontotalamične distance kao ultrazvučnog markera drugog trimestra čiji je značaj potvrđen studentovim t testom i koji je značajno poboljšao predikciju MFLG na preko 93 %.

Zato se smatra da ovaj ultrazvučni parametar zajedno s debljinom vratnog nabora preko 6 mm bi trebao biti jedan od ne zaobilaznih parametara pri ultrazvučnom pregledu trudnica drugog trimestra od 14 do 22 nedelje trudnoće, zbog značaja koji ima i kao samostalan soft marker u predikciji Daunovog sindroma i ostalih hromozomskih aberacija ploda.

VII ZAKLJUČCI

- Životna dob trudnice značajno, povećava rizik pojave Daunovog sindroma ploda. U ispitivanom uzorku $p<0.002$ (ref 0, 01) kod trudnica kojima je genetskom analizom otkriven Daunov sindrom ploda u odnosu na trudnice sa normalnim nalazom kariotipa ploda;
- Životna dob trudnice u korelaciji sa gestacijskom starošću predstavlja osnovni parametar u proceni rizika postojanja Daunovog sindroma ploda i $p<0,001$ kod otkrivenih kariotipova sa Daunovim sindromom drugom trimestru trudnoće;
- Potvrđen je značaj zadebljanja vratne brazde ploda > 6 mm kod Daunovog sindroma ploda i njen značaj kao jakog markera u predikciji Daunovog sindroma $p<0,001$ i potvrđena visoka njena značajnost;
- Potrđena je da debljine vratne brazde > 6 mm dužine butne kosti ploda $<0,6$ pretstavljaju zlatni standard i osnovu prenatalnog ultrazvučnog pregleda u predikciji Daunovog sindroma ploda drugog trimestra trudnoće a logističko regresivnom metodom senzitivnost od oko 70%, što se ne može smatrati značajnom u predikciji;
- Kombinacijom životne dobi trudnice, biohemiskog skrininga tripl testa drugog trimestra trudnoće i osnovnog ultrazvučnog pregleda NFST i Fl/BPD značajno je poboljšana senzitivnost prenatalnog skrininga ali MLR ona je oko 85%;
- Potvrđena je pretpostavka da suženje fronto-talamične distance značajno utiče na poboljšanje senzitivnosti postojećih prenatalnih skrining testova u predikciji Daunovog sindroma i ostalih hromozomskih aberacija ploda u drugom trimestru trudnoće i da postoji pozitivna korelacija sa zadebljanjem vratne brazde ploda;
- Nije potvrđeno da intra-orbitalna distanca i cefalični index značajnije uticu na poboljšanje senzitivnosti postojećih prenatalnih skrininga u predikciji Daunovog sindroma;
- Multifaktorska logistička regresivna analiza potvrđuje pretpostavku da se u drženom analizom biohemiskog skrininga drugog trimestra trudnoće, ultrazvučnih parametara može poboljšati postojeći prenatalni skrining bazirana isključivo na životnoj dobi trudnice i gestacijskoj starosti trudnoće;

- Multifaktorska logističkom analizom smo potvrdili hipotezu da će se verovatnoća otkrivanja Daunovog sindroma i plodova sa drugim hromozomskim aberacijama poboljšati ukoliko se tokom ultrazvučnog pregleda od 14 do 22 nedelje trudnoće izmeri debljina vratne brazde ploda. Statističkim analizama smo potvrdili da njeno suženje ispod 80% značajno poboljšava vrednost postojećih prenatlanih skrininga MLR preko 93% (NFST+Fl/BPD+FTD/BP-Dx100);
- Naglašavamo značaj kost-benefit analize u predikciji Daunovog sindroma i ostalih hromozomskih aberacija ploda;
- Multidisciplinarni pristup mnogih specijalnost je neophodan u predikciji Daunovog sindroma i ne bi se mogao validno rešavati bez njihovog udruženog rada;

VIII. DODACI

8.1 spisak skraćenica

LMP – last mans period
FHR-fetal heart
BPD-bi parietal dimetar
OFD –occipitofrontal dimetar
AC-abdominalna cirkimferencija
HC =head cirkumferenciji
UZ-ultra zvuk
NB –nosna kost
CDDV a -doplferska cirkulacija duktus venosi alfa waiv
NFST –nuchal fold skiiin thicnes
DVN+ debljina vratnog nabora
CI – cefalični index
FTD –fronto+talamična distanca
IOD –intra+ orbitalna distanca
bhm – biohemski skrining test
DT –dabl test
TT –tripl test
bHcg-beta jedinica horionskog gonadotropina
PAPP –placentni plazma protein
AFP –alfa feto protein
HCG –ukupni horionski gonadotropin
uE3 – ne konjugovani estriol
MLRA –multifaktorska logistička regresivna analiza
IVF – in vitro fertilizacija
KA –kongenitalne anomalije
RPM + retardacio psiho motorika
SVC –sample villi chorion
AC +amniocentesis
RAC –rana amniocentesa
CCS –cordocentesis
SLD-sindroma Lang Down
NIFTY – neinvazivni fetalni test
PCR+polymerase chain reaction test

8.2 Protokol ispitivanja trudnica

Ime I prezime: _____

Datum rođenja: _____

Adresa: _____

Telefon: _____

Matični broj: _____

Kabinet za planiranje porodice

SPECIJALISTIČKI IZVEŠTAJ

Datum: _____

Dijagnoze: _____

Anamneza: _____

IME I PREZIME TRUDNICE _____

DATUM ROĐENJA _____

JMBG _____

MESTO STALNOG BORAVKA _____

KONTAKT TELEFON _____

Kg Rh LmP _____

Indikacija za genetsko ispitivanje _____

Koncepcija _____

Graviditet _____

Paritet _____

Hereditet _____

Komplikacije _____

Hronične bolesti _____

Ginekološke bolesti _____

Akušerska anamneza

Suprug _____

Brak _____

Potomstvo _____

zdravstveno stanje _____

sterilitet-infertilitet _____

Pregled: Ultrazvučni skrining prvog trimestra (11-13+6 in) da---ne----

životna dob trudnice/supruga(partnera_____

CRL --- -----debljina numalne translucencije, bhm DT, bhmTT

nosna kost---da-----ne, duktus vezonus a talas da --- ne

ultrazvučni pregled drugog trimestra trudnoće 14-22 GW

položaj posteljice :zid prednji, zadnji, fundus -promene

pupčanik-krvni sudov- 3 / 2

amnionska tečnost:a)normalna, b)smanjena c)povećana

FHR

Biometrija ploda BPD FTD OFD HC

THQ AC Fl Hl

UZGA

SOFT MARKERI DRUGOG TRIMESTRA TRUDNOĆE

1) NFST (debljina vratnog nabora)

2) a)(FL / BPD) b)Ci c) FTD/BPD x 100

3) NB(ultrazvučno postojanje nosne kosti ploda) a) da b) ne

4) CDDV a (dopplerska analiza protoka krvi kroz duktus venozus ploda a)da - b) ne

5) drugi UZ markeri a) da b) ne

6)CD A UTerine l/dex-sin NOCH a) da b) ne

Napomena

Dijagnostika: Graviditet

Paritet

Gestacijska starost po ultrazvučnom pregledu

Komplikacije

Uradjeno: Prenatalna dijagnostička procedura

- 1) ne invazivna
- 2)invazivna
 - a)amniocentesa
 - b)kordocentesa
 - c)plancantecentea
 - d) ostale

Terapija:

- a)Miorvanje kod kuće
- b)hospitalizacija
- c) medikamentozna terapija
- d) ostalo

Kontrola:

- a) sa nalazom kariotipa ploda
- b) po potrebi
- c) po savetu nmadležmog ginekologa
- d) po savetu genetičara
- e) po savetu lekara koji je radio prenatalnu invazivnu proceduru

M.P. Lekar

Mr. dr Milenko Kolarski, Lekar

Saglasnost koju je svaka trudnica potpisala

JA _____

svojom voljom, pri stanju pune svesti, prihvatom da učestvujem u istraživanju koje će se sprovoditi u Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu u okviru doktorske disertacije PRENATALNI ULTRAZVUČNI SKRINING DRUGOG TRIMESTRA TRUDNOĆE U PREDIKCIJI DAUNOVOG SINDROMA i zato dajem pismenu saglasnost.

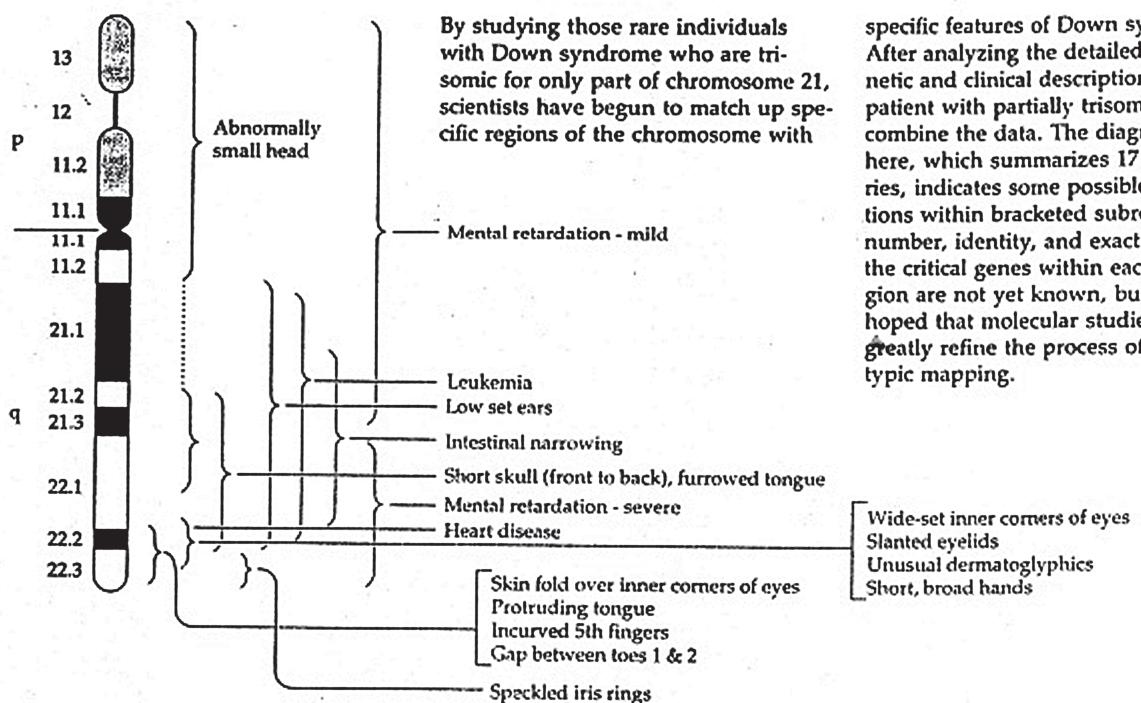
Informisana sam da će rezultati analiza i nalazi ultrazvučnih pregleda biti tajni i neće se koristiti u druge svrhe. Upoznata sam da ne mogu očekivati nikakvu materijalnu korist a ukoliko odbijem iz bilo kog razloga da to neće uticati na kvalitet ispitivanja i validnost rezultata. Svesna sam rizika koji postoji od mogućih komplikacija prilikom izvođenja rane amniocenteze ili kordocenteze, ukoliko prihvatom predloženo genetsko ispitivanje ploda.

Ukoliko je trudnica lišena poslovne sposobnosti zbog ometenosti u psihofizičkom razvoju, ili je maloletna, neophodna je saglasnost i pismeni pristanak roditelja ili staratelja

8.3. 21 hromozon humane vrs



A PRELIMINARY PHENOTYPIC MAP OF CHROMOSOME 21



specific features of Down syndrome. After analyzing the detailed cytogenetic and clinical descriptions for each patient with partially trisomy, they combine the data. The diagram shown here, which summarizes 17 case histories, indicates some possible associations within bracketed subregions. The number, identity, and exact location of the critical genes within each subregion are not yet known, but it is hoped that molecular studies will greatly refine the process of phenotypic mapping.

IX LITERATURA

1. Down JLH. Observations on an ethnic classification of idiots. Clinical Lectures and Reports. London Hospital; 1866;3:259-62.
2. Valentin C, Schutta EJ, Kehaty T. Prenatal diagnosis of Down syndrome. Lancet. 1968;5: 220-32.
3. Adams M, Erikson J, Layde P, Qaklez G. Down's syndrome. Recent trends in the United States. JAMA. 1981;246(7):758-60.
4. Krstić A. Epidemiologija i klinička slika sindroma Langdon-Down na teritoriji Komune Novi Sad sa nekim genetskim aspektima [magistarska teza]. Beograd: Medicinski fakultet; 1971.
5. Thomson M, McInnes R, Willard H. Thomson and Thomson genetics in medicine. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1991.
6. Popić Paljić F, Krstić A. Genetsko savetovanje. Novi Sad: Medicinski fakultet; 1995.
7. Hogge WA, Froar L, Melegovi T. Maternal serum screening for fetal serum screening for fetal trisomies 18. Am J Obstet Gynecol. 2001;185:289-93.
8. Huang T, Alermon E, Wald N, Summens AM. Triploidies identified through second-trimester serum screening. Prenatal Diagn. 2005;25:229-33.
9. Khong Ty, George K. Chromosomal abnormalities associated with a single umbilical artery. Prenatal Diagn. 1992;12:965-8.
10. Kolarski M, Jokšić G, Beres M, Krstic A, Dobrojević B, Nikic S. Prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome in young woman: ultrasound indicators and confirmation by FISH. Arch Gynecol Obstet. 2009;279(3):377-9.
11. Krstic A. Testovi za genetsko zdravo potomstvo. U: Krstic A, Jokšić G, Kolarski M, Jovanovic J, Nikic S, Lalic T, editors. Genetski testovi za savremenog lekara. Beograd: Akademija medicinskih nauka; 2008. str. 34-6.
12. Kolarski M. Ultrazvučno otkrivanje Daunovog sindroma u ranoj trudnoći [magistarska teza]. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2004.
13. Snijders RPJ, Pandya P, Nicolaides KH. First trimester fetal nuchal translucency. In: Snijdersband N, editor. Ultrasound markers for foetal chromosomal defect. Parthenon publishing group; 1996. p. 122-49.
14. Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD. Sonographic identification of second trimester fetus with Down syndrome. New Engl J Med. 1987;317(22):371-6.
15. Feigin M, Amiel A, Goldberger S, Barnes I, Zer T, Kohn G. Placental insufficiency as a possible cause of low maternal serum human chorionic gonadotropin and low maternal serum unconjugated estriol levels in triploidy. Am J Obstet Gynecol. 1992;167:766-7.
16. Jauniaux E, Brown R, Snijders RJ, Noble P, Nicolaides KH. Early prenatal diagnosis of triploidy. Am J Obstet Gynecol. 1997;176:550-4.
17. Oyer CE, Canick JA. Maternal serum hCG levels in triploidy: variability and need to consider molar tissue. Prenatal Diagn. 1992;12:627-9.

18. Phillip T, Grillenberger K, Separovic ER, Philipp K, Kalousek DK. Effects of triploidy on early human development. *Prenatal Diagn.* 2004;24:276-81.
19. Gilgenkrantz S, Droulle P, Schweitzer M. Mosaic tetrasomy 12p. *Clin Genet.* 1985;28:495-502.
20. Mayden KL, Tortora M, Berkowitz RL, Bracken M, Hobbins JC. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144(3):289-97.
21. Novakov-Mikić A, Miković Ž, Ljubić A. Fetalne anomalije, ultrazvučna dijagnostika, praćenje trudnoće i prognoza. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije i Evropska agencija za rekonstrukciju i razvoj; 2007. Imre
22. Kolarski M, Krstic A, Nikic S, Joksic G, Umicevic G, Fatusic Z, et al. Genetic health and prenatal diagnostics in clinical center Brcko District. *Med Arh.* 2009;63(2):64-6.
23. Bahado-Singh RO, Wysel-Dorr Ma, Copel JA, O' Connor T, Habbitns JC. Fetuses with Down syndrome have dispropoportionately shortened frontal lobe dimensions on ultrasonographic examination. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(4pt1):1009-14.
24. Hogge WA, Fraer L, Melegari T. Maternal serum screening for fetal trisomy 18: benefits of patient-specific risk protocol. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Aug;185(2):289-93.
25. Huang T, Alermon E, Wald N, Summens AM. Triplidy identitied through second-trimestre serum screening. *Prenatal Diag.* 2005;25:229-33.
26. Khong Ty, George K. Chromosomal abnormalites associated with a single umbilical arteri. *Prenatal Diag.* 1992;12:965-8.
27. Krantz DA, Larsen JW, Buchanan PD, Macri JN. First-trimester Down syndrome screening: free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Feb;174(2):612-6.
28. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalites at 11-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obst Gyn.* 1998;2:380-4.
29. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: Ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ.* 1992;304:867-89.
30. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonografic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191:45-67.
31. Souka AP, von Kaaisenberg CS, Hyeet JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increase nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:1005-21.
32. Cicero S, Longo D, Rembouscos G, Sacchini C, Nicolaides KH. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defect. *Ultrasound Obst Gyn.* 2003;22:31-5.
33. Nuchal translucency/Combined Test- Oscar. Nuchal translucency scan and nasal bone scan: 11-13 weeks (First trimester). Available from: http://www.diagnosticultrasound.org.uk/nuchal_translucency.html/.
34. Prisca. The prenatal screening program. Available from: <http://www.tipolog.de/distrib/manuals/prisca35/english/Kurzhb35.pdf/>.
35. Hoogendoorn M, Hamburg-van Reenen HH. AFP patterns in maternal serum. *Lancet.* 1977; 1323:32.
36. Merkacz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalites. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 148(7):886-94.

37. Cheng PJ, Liu CM, Chang SD, Lin YT, Soong YK. Elevated second-trimester maternal serum hCG in patients undergoing haemodialysis. *Prenat Diagn.* 1999;19:955-8.
38. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(8):1078-9.
39. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. Fetal nasal bone length: a marker for Down syndrome in the second-trimester. *J Ultrasound Med.* 2002;21:1387-94.
40. Cicero S, Sonek JD, Mckenna DS, Cromm CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:15-8.
41. Benacerraf BR. Use of sonographic markers to determinate the risk of Down syndrome in second-trimester fetuses. *Radiology.* 1996;201:616-20.
42. Benacerraf BR, Frigoletto F, Laboda I. Sonographic diagnosis of Down syndrome in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153:49-52.
43. Fitz-Simmons J, Droste S, Shepard T, Pascoe-Mason J, Chinn A, Mack L. Long-bone growth in fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:1174-7.
44. Rotmennsch S, Luo JS, Liberati M, Belanger K, Hobbins JC. Fetal humeral length to detect Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1330-4.
45. Nyberg DA, Resta RG, Hickok DE, Hollenbach KA, Luthy DA, Mahony BS. Femur length shortening in the detection of Down syndrome is prenatal screening feasible. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:1247-52.
46. Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Williams MA. Humerus and femur length shortening in the detection of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:534-8.
47. Benacerraf BR, Mandell J, Estroff J, Harlow B, Frigoletto F. Fetal pyelectasis a possible association with Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 1990;76:58-60.
48. Nyberg DA, Dubinsky T, Resta RG, Mahony BS, Hickok DE, Luthy DA. Echogenic fetal bowel during the second trimester: clinical importance. *Radiology.* 1993;188:527-31.
49. Yoder PR, Sabbagha RE, Gross SJ, Zelop CM. The second-trimester fetus with isolated choroid plexus cysts: ameta-analysis of risk of trisomies 18 and 21. *Obstet Gynecol.* 1999;93:869-72.
50. Bromley B, Lieberman R, Benacerraf BR. Choroid plexus cysts: not associated with Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 1996;8:232-5.
51. Vintzileos AM, Campbell WA, Trodis JF, Guzman ER, Smulian JC, McLean DA. Second- trimester ultrasound (US) markers for the detection of trisomy-21: which markers are best? *J Ultrasound Med.* 1997;16(3S):66.
52. Bromley B, Lieberman E, Laboda I, Benacerraf BR. Echogenic intracardiac focus a sonographic sign for fetal Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 1995;86:998-1001.
53. Sepulveda W, Cullen S, Nicolaides KH, Hollingsworth J, Fisk NM. Echogenic foci in the fetal heart:a marker of chromosomal abnormality. *Br J Obstet Gynecol.* 1995;102:490-2.
54. Winter TC, Reichman JA, Luna JA, Cheng EY, Doll AM, Komarniski CA, et al. Frontal lobe shortening in second-trimester fetuses with trisomy 21: usefulness as a US marker. *Radiology.* 1998;207:215-22.

55. Balado-Singh R, Wyse I, Door M, Copel J, O' Connor T, Hobbins J. Fetuses with Down syndrome have disproportionately shortened frontal lobe dimensions on ultrasonographic examination. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:1009-14.
56. Bork MD, Egan JF, Cusick W, Borgida AF, Campbell WA, Rodis JF. Iliac wing angle as a marker for trisomy-21 in second trimester. *Obstet Gynecol.* 1997;89:734-7.
57. Kliewer MA, Hertzberg BS, Freed KS, DeLong DM, Kay HH, Jordan SG, et al. Dysmorphic features of the fetal pelvis in Down syndrome prenatal sonographic depiction and diagnostic implications of the iliac angle. *Radiology.* 1996;201:681-4.
58. Zook PD, Winter TC, Nyberg DA. CT measurement of pelvic iliac angle as a marker for Down syndrome in second trimester fetuses. *Radiology.* 1999;211:447-51.
59. Nyberg DA, Luthy DA, Williams MA, Winter TC. Genetic sonogram: computerized assessment of risk for Down syndrome based on obstetric US findings during the second trimester. *Radiology.* 1996;201:160.
60. Dewore GR, Romero. Genetic sonography: an option for women of advanced maternal age with negative triple-marker maternal serum screening results. *J Ultrasound Med.* 2003;22(11): 1191-9.
61. Bromley B, Lieberman T, Shipp D, Benacerraf BR. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second-trimester. *J Ultrasound Med.* 2002;21(10):1087-96.
62. Petz B. Osnovi statističke analize-metoda multiple logističke regresije. Beograd: Naučna knjiga; 1967.
63. Antonarakis SE. Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. Down syndrome collaborative group. *N Engl J Med.* 1991;324:872-6.
64. Nevin NC. Trend in prevalence of congenital abnormalities. In: Drife JO, Donnai D, editors. *Antenatal Diagnosis of Fetal Abnormalities.* London: Springer; 1991. p. 8.
65. Barišić I. Osnove genetike- nasljedivanje. U: Kurjak A, Stavljenić-Rukavina A, Pavelić K, editors. *Prenatalna dijagnostika i terapija.* Varaždinske Toplice: Tonimir; 2000. str. 12-58.
66. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA.* 1983;249:2034-8.
67. Cuckle H, Nanchahal K, Wald N. Birth prevalence of Down's syndrome in England and Wales. *Prenatal Diag.* 1991;11:29-34.
68. Brajenovic-Milic B, Ristic S, Kapovic M, Mojsović A, Medica I, Modrusan-Mozetic Z. Incidence of Down's syndrome in the municipality of Rijeka and Istrian region. *Coll Antropol.* 1996;20(suppl):1-5.
69. ACOG Practice Bulletin No. 77: Screening for Fetal Abnormalities. *Obstet Gynecol.* 2007;109:217-27.
70. Shuttleworth GE. Mongolian imbecility. *Br Med J.* 1909;2:661.
71. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol.* 1981;58:282-5.
72. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alphafetoprotein level. *BJOG.* 1987;94:387-402.
73. Spencer K. Age related detection and false positive rates when screening for Down's syndrome in the first trimester using fetal nuchal translucency and maternal serum β -hCG and PAPP-A. *BJOG.* 2001;108:1043-6.
74. Spencer K, Macri JN, Aitken DA, Connor JM. Free beta-hCG as first-trimester marker for fetal trisomy. *Lancet.* 1992;339:1480.

75. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Johnson A. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. *N Engl J Med.* 1998;2:338:955-61.
76. Wald NJ, George L, Smith D, Densem JW, Petterson K. Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. International Prenatal Screening Research Group. *BJOG.* 1996;103:407-12.
77. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap L, Wenstrom KD. Prenatal Diagnosis and Fetal Therapy. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap L, Wenstrom KD, editors. *Williams Obstetrics.* New York: The McGraw-Hill; 2005. p. 313-40.
78. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen.* 1997;4:181-246.
79. Hallahan T, Krantz D, Orlandi F, Rossi C, Curcio P, Macri S, et al. First trimester biochemical screening for Down syndrome: free beta-hCG versus intact hCG. *Prenatal Diag.* 2000;20:785-9.
80. Snijders RJM, Farrias M, Kaisenberg C, Nicolaides KH. Fetal abnormalities. In: Snijders RJM, Nicolaides KH, editors. *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects.* New York-London: Parthenon; 1996. p. 1-63.
81. Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet.* 1990;336:1133.
82. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ.* 1992;304(6831):867-9.
83. Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening test for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG.* 1994;101:782-6.
84. Pandya PP, Kondylios A, Hilbert L, Snijders RJM, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5:15-9.
85. Brambati B, Cislagli C, Tului L, Alberti E, Amidani M, Colombo U, et al. First trimester Down's syndrome screening using nuchal translucency: a prospective study in patients undergoing chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5:9-14.
86. Brigatti KW, Malone FD. First trimester screening for aneuploidy. *Obstet Gyn Clin N Am.* 2004;31:1-20.
87. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet.* 1998;352:343-56.
88. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20:219-25.
89. Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. First and second trimester evaluation of risk (faster) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189 Suppl 6:S56.
90. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the serum, urine and ultrasound screening study (SURUSS). *J Med Screen.* 2003;10:56-104.
91. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:380-4.

92. Murta CG, Moron AF, Avila MA, Weiner CP. Application of ductus venosus Doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2002;17:308-14.
93. Mavrides E, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B. Screening for aneuploidy in the first trimester by assessment of blood flow in the ductus venosus. *BJOG.* 2002;109:1015-9.
94. Kurjak A, Marton U. Ultrazvučni bilježi kromosomopatija. U: Kurjak A, Kuprešić S, Matijević R, Stanojević M, editors. *Ultrazvuk u ginekologiji i perinatologiji.* Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 751-65.
95. Borell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenatal Diag.* 2003;23:921-6.
96. Benn P. Advances in prenatal screening for Down syndrome: II first trimester testing, integrated testing, and future directions. *Clin Chim Acta.* 2002;324:1-11.
97. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet.* 2001;358:1665-7.
98. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG.* 2002;109:667-76.
99. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148:886-94.
100. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *BJOG.* 1988;95:330-3.
101. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn.* 1987;7:623-30.
102. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW i sur. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ.* 1988;297:883-7.
103. Huderer-Đurić K, Suchanek E. Biokemijski probir sindroma Down u trudnoći. U: Kurjak A, Stavljenić-Rukavina A, Pavelić K, editors. *Prenatalna dijagnostika i terapija.* Varaždinske Toplice: Tonimir; 2000. str. 173-86.
104. Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, Cook EJ, Moore ND, Young JA, et al. Maternal serum Down syndrome screening: free beta-protein is a more effective marker than human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:1248-53.
105. Spencer K, Coombes EJ, Mallard AS, Ward AM. Free human β choriogonadotropin in Down syndrome screening: a multicentre study of its role compared with other biochemical markers. *Ann Clin Biochem.* 1992;29:506-18.
106. Wald NJ, Densem JW, George L, Muttukrishna S, Knight PG. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker. *Prenatal Diag.* 1996;16:143-53.
107. Podobnik M. Ultrazvučni pokazatelji nasljednih bolesti. U: Podobnik M, Ciglar S, Ivanišević M, Škrablin S, editors. *Ultrazvuk u ginekologiji i fetalnoj medicine.* Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2002. str. 201-12.
108. Benacerraf BR. The second-trimester fetus with Down syndrome: detection using sonographic features. *Ultrasound Obst Gyn.* 1996;7:147-55.
109. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med.* 1999;341:461-7.

110. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess.* 2003;7:1-77.
111. Cairns J, Shackley P, Hundley V. Decision making with respect to diagnostic testing: a method of valuing the benefits of antenatal screening. *Med Decis Making.* 1996;16:161-8.
112. Abramowicz MJ, ReynolSD T, Vamos E, Zimmermann R. Screening for chromosome and genetic abnormalities. In: Kurjak A, editor. *Textbook of Perinatal Medicine.* Carnforth: Parthenon; 1998. p. 610-36.
113. Zimmermann R, Streicher A, Huch R, Huch A. Effect of gravidity and parity of the parameters used in serum screening for trisomy 21. *Prenatal Diag.* 1995;15:781-2.
114. Hahneman N, Mohr J. Genetic diagnosis in embryo by means of biopsy from extraembryonic membranes. *Bull Eur Soc Hum Genet.* 1968;2:23-6.
115. Brambati B, Simoni G. Diagnosis of fetal trisomy 21 in first trimester. *Lancet.* 1983;1:586.
116. Brambati B, Tului L. Chorionic villus sampling. In: Kurjak A, editor. *Textbook of perinatal medicine.* Carnforth: Parthenon; 1998. p. 1031-41.
117. Smidt-Jensen S, Permin MP, Lundsteen C, Zachary JM, Fowler SE, et al. Randomised comparasion of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet.* 1992;340:1237-44.
118. Brambati B, Terzian E, Tognoni G. Randomized clinical trial of transabdominal versus transcervical chorionic villus sampling methods. *Prenatal Diag.* 1991;11:285-93.
119. Medical research council European trial of chorion villus sampling. MRC working party on the evaluation of chorion villus sampling. *Lancet.* 1991;337:1491-9.
120. Alfirević Z, Gosden C, Neilson JP. Chorion villus sampling versus amniocentesis for prenatal diagnosis. *The Cochrane Db Syst Rev.* Cochrane Library number: CD000055; 2002.
121. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, MacKenzie IZ, Lindenbaum RH, Huson SM. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days of gestation. *Lancet.* 1991;337:762-3.
122. Podobnik M. Aspiracija korionskih resica (CVS) U: Podobnik M, Ciglar S, Ivanišević M, Škrablin S, editors. *Ultrazvuk u ginekologiji i fetalnoj medicini.* Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2002. str. 221-8.
123. WHO Working Group. Chorionic Villus Sampling Safety. Document EUR/ ICP/MCH 123A. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1994.
124. Brumback BA, Holmes LB, Ryan LM. Adverse effects of chorionic villus sampling: a meta-analysis. *Stat Med.* 1999;18:2163-75.
125. Jauniaux E, Jurkovic D, Gulbis B, Gervy C, Ooms HA, Campbell S. Biochemical composition of exocoelomic fluid in early human pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1991;78:1124-8.
126. Mišković B, Kos M. Punkcijski i biopsijski zahvati na fetusu. U: Kurjak A, Stavljenić-Rukavina A, Pavelić K, editors. *Prenatalna dijagnostika i terapija.* Varaždinske Toplice: Tonimir; 2000. str. 143-50.
127. Ross JA, Jurkovic D. Coelocentesis. In: Kurjak A, editor. *Textbook of Perinatal Medicine.* Carnforth: Parthenon; 1998. p. 1042-6.
128. Alfirević Z. Early amniocentesis versus transabdominal chorion villus sampling for prenatal diagnosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews,* Cochrane Library number: CD000077; 2002.

129. Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group: Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet*. 1998;351:242.
130. Penso CA, Sandstrom MM, Garber MF, Ladoulis M, Stryker JM, Benacerraf BB. Early amniocentesis: report of 407 cases with neonatal follow-up. *Obstet Gynecol*. 1990;76:1032-7.
131. Greenough A, Yuksel B, Naik S, Cheeseman P, Nicolaides KH. First trimester invasive procedures: effects on symptom status and lung volume in very young children. *Pediatr Pulm*. 1997;24:415-22.
132. Tabor A, Philip J, Masden M. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet*. 1986;1:1287-93.
133. Mišković B, Kos M. Amniocenteza. U: Kurjak A, Stavljenić-Rukavina A, Pavelić K, editors. *Prenatalna dijagnostika i terapija*. Varaždinske Toplice: Tonimir; 2000. str. 121-8.
134. Leschot NJ, Verjaal M, Treffers PE. Risks of midtrimester amniocentesis: assessment in 3000 pregnancies. *BJOG*. 1985;92:804-7.
135. National Board of Health. *Prenatal Genetic information, Counselling and Tests*. Copenhagen: Committee for Health Information, 1994:84-9.
136. Tabor A. Amniocentesis. In: Kurjak A, editor. *Textbook of Perinatal Medicine*. Carnforth: Parthenon; 1998. p. 1047-55.
137. Mišković B, Kurjak A, Marton I. Invazivni zahvati u perinatalnoj dijagnostici. U: Kurjak A, Kuprešić S, Matijević R, Stanojević M, editors. *Ultrazvuk u ginekologiji i perinatologiji*. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 782-805.
138. Persutte WH, Lenke RR. Failure in amniotic-fluid-cell growth: it is related to fetal aneuploidy? *Lancet*. 1995;345:96-7.
139. Benn PA, Hsu LY. Maternal cell contamination of amniotic fluid cell cultures: results of a U.S. nationwide survey. *Am J Med Genet*. 1983;15:297-305.
140. Davey MG, Zipursy A. McMaster Conference on prevention of rhesus immunization. *Vox Sang*. 1979;36:50-64.
141. Dubin CF, Staich KJ. Amniocentesis and fetal-maternal blood transfusion: A review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. 1982;37:272-5.
142. Simpson JL. Incidence and timing of pregnancy losses: relevance to evaluating safety to early prenatal diagnosis. *Am J Med Genet*. 1990;35:165-73.
143. Baird PA, Yee IM, Sadovnick AD. Population-based study of long-term outcomes after amniocentesis. *Lancet*. 1994;344:1134-6.
144. Finegan JA, Sitarenios G, Bolan PL, Sarabura AD. Children whose mothers had second trimester amniocentesis: follow-up at school age. *BJOG*. 1996;103:214-8.
145. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling via the umbilical cord using a needle guided by ultrasound. Report of 66 cases. *Prenatal Diag*. 1983;3:271-7.
146. Mišković B, Kos M. Kordocenteza. U: Kurjak A, Kuprešić S, Matijević R, Stanojević M, editors. *Prenatalna dijagnostika i terapija*. Varaždinske Toplice: Tonimir; 2000. str. 131-42.

147. Nicolaïdis P, Umberto Nicolini U, Fisk NM, Tannirandorn Y, Nasrat H, Rodeck CH. Fetal blood sampling from the intrahepatic vein for rapid karyotyping in the second and third trimester. *Br J Radiol.* 1991;64:505-7.
148. Antsaklis AI, Papantoniou NE, Mesogitis SA. Cardiocentesis: an alternative method of fetal blood sampling for the prenatal diagnosis of hemoglobinopathies. *Obstet Gynecol.* 1992;79:630-3.
149. Ivanišević M. Kordocenteza. U: Podobnik M, Ciglar S, Ivanišević M, Škrablin S, editors. *Ultrazvuk u ginekologiji i fetalnoj medicini*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2002. str. 237-40.
150. Weiner CP, Okamura K. Diagnostic fetal blood sampling – technique related losses. *Fetal Diagn Ther.* 1996;11:169-75.
151. Weiner CP, Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA. Risk factors for cordocentesis and fetal intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:1020-5.
152. Weiner C. Cordocentesis: technique. In: Kurjak A, editor. *Textbook of Perinatal Medicine*. Carnforth: Parthenon; 1998. p. 1061-4.
153. Alavez H. Diagnosis of hidatiform mole by transabdominal placental biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96:38-41.
154. Jahoda MG, Brandenburg H, Reuss A, Cohen-Overbeek TE, Wladimiroff JW, Los FJ, et al. Transcervical (TC) and transabdominal (TA) CVS for prenatal diagnosis in Rotterdam: experience with 3611 cases. *Prenat Diagn.* 1991 Aug;11(8):559-61.
155. Podobnik M, Singer Z, Bulic M, Kukura V, Ciglar S. Transabdominal placental biopsy in the second and third trimester of pregnancy. *J Perinat Med.* 1991;19:455-63.
156. Podobnik M. Biopsija posteljice, placentocenteza ili kasni CVS. U: Podobnik M, Ciglar S, Ivanišević M, Škrablin S, editors. *Ultrazvuk u ginekologiji i fetalnoj medicini*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2002. str. 229-40.
157. Holzgreve W, Miny P, Gerlach B, Westendorp A, Ahlert D, Horst J. Benefits of placental biopsies for rapid karyotyping in the second and third trimester (late chorionic villus sampling) in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:1188-92.
158. Goldberg JD. Fetal cells in maternal circulation: Progress in analysis of a rare event. *Am J Hum Genet.* 1997;61:806-9.
159. Bianchi DW, Williams JM, Sullivan LM, Hanson FW, Klinger KW, Shuber AP. PCR quantification of fetal cells in maternal blood in normal and aneuploid pregnancies. *Am J Hum Genet.* 1997;61:822-9.
160. Poon LL, Leung TN, Lau TK. Prenatal detection of fetal Down's syndrome from maternal plasma. *Lancet.* 2000;356:1819-20.
161. Roje D. Ultrazvučni probir kromosomopatija: samostalno ili u kombinaciji? *Medix.* 2006;65/66:165-8.