

# Kombinirani test probira na kromosomopatije ploda u KBC Split

---

**Rašić, Jelena**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split / Sveučilište u Splitu**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:556432>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-25**

*Repository / Repozitorij:*



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
SVEUČILIŠTE U SPLITU

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ

PRIMALJSTVO

**Jelena Rašić**

**KOMBINIRANI TEST PROBIRA NA KROMOSOMOPATIJE  
PLODA U KBC SPLIT**

**Završni rad**

**Mentor:**

**prof. prim. dr. sc. Damir Roje**

Split, 2024.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ

PRIMALJSTVO

**Jelena Rašić**

**KOMBINIRANI TEST PROBIRA NA KROMOSOMOPATIJE  
PLODA U KBC SPLIT**

**COMBINED FIRST TRIMESTER SCREEN TESTING IN  
THE UNIVERSITY HOSPITAL CENTER SPLIT**

**Završni rad/Bachelor's Thesis**

**Mentor:**

**prof. prim. dr. sc. Damir Roje**

Split, 2024.

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

ZAVRŠNI RAD

Sveučilište u Splitu  
Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
Primaljstvo

**Znanstveno područje:** biomedicina i zdravstvo  
**Znanstveno polje:** kliničke medicinske znanosti

**Mentor:** prof. prim. dr. sc. Damir Roje, dr. med.

### KOMBINIRANI TEST PROBIRA NA KROMOSOMOPATIJE PLODA U KBC SPLIT

Jelena Rašić, 211155

**Sažetak:** Najraširenija metoda prenatalnog probira na kromosomopatije je kombinirani test. Testiranje se radi između 10. i 14. tjedna trudnoće. Kombiniraju se dva biokemijska i jedan ultrazvučni biljeg te životna dob trudnice. Kombiniranim testom moguće je iz skupine niskorizičnih trudica za trisomiju 21 (mlađe od 36 godina) uspješno detektirati visokorizične koje probirom po životnoj dobi ne bi bile otkrivene. Cilj istraživanja je prikazati rezultate kombiniranog testa probira na kromosomopatije ploda u KBC Split. Broj visokorizičnih trudnica za trisomiju 21 po životnoj dobi značajno je veći od broja visokorizičnih po rezultatima kombiniranog testa. Broj provedenih kombiniranih testova probira od 2015. godine se smanjuje.

**Ključne riječi:** kromosomopatije; probir; trisomija

**Rad sadrži:** 51 stranica, 13 slika, 2 tablice, 36 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

## BASIC DOCUMENTATION CARD

BACHELOR THESIS

**University of Split**  
**University Department for Health Studies**  
**Midwifery**

**Scientific area:** biomedicine and healthcare  
**Scientific field:** clinical medical sciences

**Supervisor:** prof. prim. dr. sc. Damir Roje, dr. med

**Combined first trimester screen testing in the University Hospital Center Split**  
Jelena Rašić, 211155

**Summary:** The most widespread method of prenatal screening for chromosomal abnormalities is the combined test. Testing is done between the 10th and 14th week of pregnancy. Two biochemical and one ultrasound marker and the age of the pregnant woman are combined. With the combined test, it is possible to successfully detect high-risk women from the group of low-risk trisomy 21 (younger than 36) women who would not have been detected by age screening. The aim of the research is to present the results of the combined screening test for chromosomal abnormalities of the fetus in KBC Split. The number of high-risk pregnant women for trisomy 21 by age is significantly higher than the number of high-risk by the results of the combined test. The number of conducted combined screening tests has been decreasing since 2015.

**Keywords:** chromosomopathies; screening; trisomy

**Thesis contains:** 51 pages, 13 figures, 2 tables, 36 references

**Original in:** Croatian

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 KROMOSOMOPATIJE.....	1
1.1.1. Poremećaj broja kromosoma.....	1
1.1.2. Poremećaj strukture kromosoma.....	2
1.2. POSTUPNIK ANTENATALNOG TRAGANJA ZA KROMOSOMOPATIJAMA PLODA.	3
1.2.1. Metode probira u medicini.....	4
1.2.2. Metode dokazivanja.....	5
1.3. PROBIR TRUDNICA ZA INVAZIVNU PRENATALNU DIJAGNOSTIKU KROMOSOMOPATIJA PLODA.....	7
1.3.1. Životna dob i dob trudnice.....	7
1.3.2. Obiteljska i osobna anamneza.....	8
1.3.3. Biokemijski testovi probira na kromosomopatije ploda.....	8
1.3.3.1. Prvo tromjesečje.....	9
1.3.4. Ultrazvuk u probiru kromosomopatija.....	12
1.3.5. Kombinacija ultrazvučnih i biokemijskih biljega kromosomopatija ploda u testovima probira.....	15
1.3.6. Probir analizom slobodne fetalne DNA iz periferne krvi trudnice.....	17
1.3.7. Usporedba kombiniranog testa i probira analizom slobodne fetalne DNA iz periferne krvi trudnice.....	18
1.4. POSTUPAK U TRUDNICA S POVIŠENIM RIZIKOM OD KROMOSOMOPATIJA PLODA PREMA TESTOVIMA PROBIRA I UREDNIM KARIOGRAMOM.....	18
1.4.1. Kombinirani test.....	19
1.4.2. Biokemijski probirni testovi drugog tromjesečja.....	19
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE.....	21
2.1. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	21
2.2. HIPOTEZA.....	21
3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA.....	22
3.1. ISPITANICI.....	22
3.2. METODE ISTRAŽIVANJA.....	22
3.3. STATISTIČKI POSTUPCI.....	22

4. REZULTATI.....	23
5. RASPRAVA.....	38
6. ZAKLJUČAK.....	41
7. LITERATURA.....	42
8. ŽIVOTOPIS.....	46

# 1. UVOD

## 1.1 KROMOSOMOPATIJE

Kariotip je skup kromosoma koji pripadaju jednoj stanici (1). Kromosome definiramo kao nosioce genetske osnove svake jedinke i po tome se svaka vrsta razlikuje jedna od druge. Euploidija je normalan broj kromosoma za neku biološku vrstu. Tjelesna stanica čovjeka, u fiziološkim uvjetima, u jezgri ima 46 kromosoma, 22 para autosomnih kromosoma i jedan par spolnih kromosoma odnosno gonosoma. Spolne stanice imaju haploidan broj (2) kromosoma dok tjelesne stanice imaju diploidan broj (46) kromosoma. Spolni kromosomi služe za određivanje spola. Postoji muška gameta (spermij) i ženska gameta (jajna stanica). Svaka jajna stanica nositelj je X-kromosoma dok je spermij nositelj ili X-kromosoma ili Y-kromosoma (2). Novi organizam s diploidnim brojem kromosoma nastaje spajanjem gameta za vrijeme oplodnje (1).

Kromosomopatije ploda podrazumijevaju svako odstupanje u strukturi ili broju kromosoma. Jedan su od najčešćih uzroka spontanih gubitaka trudnoće (3). Uvelike doprinose mentalnoj retardaciji i kongenitalnim abnormalnostima (1).

### 1.1.1. Poremećaj broja kromosoma

Poremećaj broja kromosoma podrazumijeva dobitak ili gubitak jednog kromosoma ili više kromosoma, a to nazivamo aneuploidijama koje su ujedno i najčešće kromosomopatije (2). Postoje tri mehanizma nastanka aneuploidije. Nerazdvajanje kromosoma homolognog para nakon crossing over-a je prvi mehanizam. Ovaj mehanizam dovodi do tog da jedna gameta dobije oba kromosoma jednog para, a druga ni jedan kromosom. Drugi mehanizam je nerazdvajanje za vrijeme anafaze II druge mejotske diobe. Posljednji mehanizam je mitotsko nerazdvajanje. Do mitotskog nerazdvajanja dolazi nakon oplodnje, za vrijeme prvih dioba stnica kojima započinje rast ploda. Kromosomski mozaicizam odnosno



nastanak dviju staničnih linija je rezultat mitotskog nerazdvajanja (4). Poliploidije su naziv za dodatak jednog ili više haploidnih kompleta kromosoma. Gubitak jednog kromosoma naziva se monosomijom (2).

Prisutnost jednog dodatnog kromosoma naziva se trisomijom. Nerazdvajanje kromosoma može se dogoditi u mejozi tijekom gametogeneze ili u ranim mitotičkim diobama zigote. Trisomija koja se najčešće pojavljuje je Downov sindrom, uzrokovan viškom 21. kromosoma. Učestalost Downovog sindroma je 1:650 živorođenih (2). Patauov sindrom (trisomija 13) i Edwardsov sindrom (trisomija 18) su autosomne trisomije kod kojih je moguć razvoj živog ploda do porođaja. Ostale autosomne trisomije rezultiraju ranim spontanom gubitkom trudnoće (1).

Monosomija je manjak jednog kromosoma, a jedina monosomija koja je spojiva sa životom je monosomija X kromosoma (Turnerov sindrom) (4). Nastanak monosomije jednak je nastanku trisomija i vezan uz poremećaje razdvajanja kromatida za vrijeme mejotske diobe tijekom procesa gametogeneze. Ukoliko jedna gameta dobije homologni kromosom više (disomija), drugoj će gameti nedostajati taj homologni kromosom (nuliosomija). Do nastanka monosomije može doći tijekom putovanja kromosoma na pol stanice prilikom stezanja diobenog vretena u anafazi (2).

Poliploidne stanice sadrže nekoliko kopija haploidnih kompleta kromosoma. U triploidiji je ukupan broj kromosoma 69, a u tetraploidiji je 92 (2). Poliploidija je uobičajena karakteristika nekih ljudskih stanica, poput stanica jetre, megakariocita i miokarda. Poliploidna zigota nastaje posljedično zbog nepravilne mejoze muške ili ženske spolne stanice, a može nastati i zbog oplodnje ženske spolne stanice s dvije muške spolne stanice. Veoma su rijetka preživljenja dulja od polovice trudnoće (1).

### **1.1.2. Poremećaj strukture kromosoma**

Poremećaji strukture kromosoma posljedica su kromosomskih lomova i učestalog ponovnog spajanja slomljenih krajeva. Poremećaji u građi kromosoma koji se javljaju za

vrijeme diobe tjelesnih stanica nisu od osobitog kliničkog značaja, no poremećaji za vrijeme gametogeneze jesu zbog toga što se poremećaj prenosi u sve tjelesne stanice kćeri (4).

Poremećaji strukture jednog kromosoma su: delecija, duplikacija, inverzija, izokromosom i prstenasti kromosomi. Delecija je lom i gubitak kromosomskog materijala. Udvostručenje dijela nekog kromosoma je duplikacija koja rezultira viškom genskog materijala. Inverzija je dvostruki lom jednog kromosoma uz naknadno spajanje odlomljenog dijela obrnutom orijentacijom.

Nedostatak cijelog kromosomskog kraka, s potpunom duplikacijom drugog kraka, pojavljuje se kod izokromosoma. Prstenasti kromosom se pojavljuje zbog delecije na oba kraka kromosoma prilikom čega se stvaraju ljepljivi krajevi koji spojeni zajedno tvore prsten (2).

Poremećaji strukture dva ili više kromosoma su: translokacije i recipročne translokacije. Translokacija je premještaj dijela jednog kromosoma na drugi, a recipročna translokacija je izmjena dijelova kromosoma između dva kromosoma (1).

## **1.2. POSTUPNIK ANTENATALNOG TRAGANJA ZA KROMOSOMOPATIJAMA PLODA**

Metode prenatalnog traganja za kromosomopatijama ploda dijele se na metode dokazivanja kromosomopatija i metode probira. Metode probira su neinvazivne. Cilj je utvrditi rizik od fetalnih kromosomopatija i opravdanost primjene metoda dokazivanja. Metode dokazivanja su invazivne pa time nose i određeni rizik od mogućih komplikacija. Opravdane su u skupini visokorizičnih trudnica. Imaju prednost jer svojim rezultatom postavljaju dijagnozu, ali za razliku od metoda probira mogu imati nepovoljan učinak na trudnoću i mogu dovesti do spontanog pobačaja (1,2).

### **1.2.1. Metode probira u medicini**

Probirne metode u medicini objedinjuju neinvazivne postupke u svrhu otkrivanja visokorizičnih trudnica unutar ispitivane populacije (4). Idealan test probira trebao bi biti neškodljiv odnosno neinvazivan, ponovljiv, jednostavan, objektivan, pouzdan, ekonomičan te imati visoku osjetljivost i specifičnost (5, 6). Probirni testovi se međusobno uspoređuju obzirom na uspješnost detekcije uz definiran postotak lažno pozitivnih rezultata ili postignutu specifičnost uz prethodno definiranu osjetljivost (7). Primjena metoda probira opravdana je ako postoji daljnja metoda dokazivanja na koju se upućuju trudnice s pozitivnim rezultatom probira. Ciljevi probira su liječenje ili prevencija bolesti u ranoj fazi i zbog toga se probir provodi u vremenski definiranoj fazi razvoja bolesti (6).

#### **1.2.1.1. Antenatalni probir na kromosomopatije ploda**

Antenatalni testovi probira na kromosomopatije ploda se provode na velikim skupinama niskorizičnih trudnica. Ukoliko je metoda probira životna dob trudnice s granicom od 36 godina u „niskorizičnoj skupini mladih trudnica“ preostaje 75% plodova s kromosomopatijom. Kao i inače, i ovdje je cilj selektirati što manju visokorizičnu skupinu trudnica kod kojih postoji medicinsko (matematičko) opravdanje provedbe invazivnih metoda dokazivanja postojanja bolesti ploda (8).

Prenatalni testovi probira u obzir uzimaju podatke o životnoj dobi trudnice, osobnoj i obiteljskoj anamnezi, eventualnim komorbiditetima trudnice i ultrazvučnim i biokemijskim biljezima kromosomopatija. Pomoću ovih podataka se radi izračun rizika od kromosomopatija ploda, a sve uz pomoć razvijenih računalnih programa (1).

Prilikom kalkulacije rizika točno izračunata dob trudnoće od velike je važnosti. Početna točka za izračun rizika, u svim matematičkim programima, određen je životnom dobi trudnice i dobi trudnoće. Daljnjim postupkom se ovaj rizik množi s omjerima vjerojatnosti za ultrazvučni ili biokemijski biljeg, što ovisi o vrsti testa probira. Rezultat je

konačan rizik za pojedinu trudnoću. Računalni programi koji se upotrebljavaju zasebno računaju rizike za najčešće aneuploidije (9).

Opravdanost provođenja invazivnih postupaka, koji su metode dokazivanja, određena je dogovorenim vrijednostima graničnog rizika, a to je u većini slučajeva 1:250. Ta je vrijednost izabrana jer izjednačava empirijski rizik spontanog pobačaja koji slijedi u slučaju korištenja invazivnih postupaka koji slijede. Uspješnost testa probira se određuje na osnovu stope detekcije (osjetljivosti) uz definiran udio lažno pozitivnih nalaza koji je 5% (10).

Pozitivan rezultat probira vjerojatniji je kod starijih trudnica zbog većeg rizika izračunatog prema životnoj dobi trudnice što za posljedicu ima veću stopu detekcije, ali i više lažno pozitivnih rezultata. (1).

### **1.2.2. Metode dokazivanja**

Metode dokazivanja temelje se na različitim invazivnim postupcima. Cilj je dobiti biološki materijal fetalnog podrijetla za daljnju citogenetsku obradu. Uzorak može biti: plodova voda, tkivo posteljice, krv iz pupkovine i korionske resice. Metode dokazivanja su: amniocenteza, placentocenteza, kordocenteza i biopsija korionskih resica (11).

Rana amniocenteza (RACZ) je najčešće izvođena i najstarija invazivna metoda prenatalne dijagnostike kromosopatija ploda (1). Najčešće indikacije za provedbu RACZ su: rezultat neinvazivnog prenatalnog testiranja (NIPT) ili kombiniranog testa, ultrazvučni biljezi anomalija ploda i biokemijski testovi drugog tromjesečja. RACZ se danas rijetko provodi iznimno zbog životne dobi trudnice ili anamnestičkih razloga. Razlog tome je što su probirni testovi prilično pouzdani (2). Zahvat RACZ se provodi između 15. i najkasnije do 19. tjedna jer su potrebna dva do tri tjedna za dobivanje konačnih rezultata. Izvodi se uz nadzor ultrazvukom. Prilikom odabira mjesta punkcije uzima se u obzir lokalizacija posteljice, veličina džepa plodove vode i smještaj posteljice. Zahvat se izvodi uvođenjem igle u maternicu, a prethodno se isprazni mokraćni mjehur i antiseptikom prebriše trbuh. Vrh igle se usmjerava prema praznom amnijskom džepu. Dobivene stanice fetusa se

izdvajaju i umnažaju kulturama stanica, a potom analiziraju uz pomoć mikroskopa. Za dijagnozu cijelog kariograma potrebna je kultura stanica i analiza pruganjem (2).

Placentocenteza (biopsija posteljice ili kasna biospija korionskih resica) je metoda prenatalne dijagnostike kojom se dobije tkivo posteljice. Izvodi se između dvanaestog i 40. tjedna trudnoće s ciljem kariotipizacije fetusa. Nalaz se dobije kroz tri do sedam dana, što ovisi o tehnici kultiviranja. Placentocenteza je metoda izbora kod rizičnih trudnoća gdje postoji oligohidramnij (2).

Kordocenteza (perkutano uzimanje uzorka krvi iz pupkovine) je antenatalni dijagnostički postupak. Izravno se pristupa vaskulaturi pupkovine zbog čega se fetalna krv može analizirati prenatalno. Zahvat se provodi transabdominalnim putem, najranije između 18. i 20. tjedna trudnoće. Uzorak krvi ploda se najčešće uzima uz inserciju pupkovine uz posteljicu. Indikacije za provođenje kordocenteze su: abnormalan ultrazvučni nalaz, provjera mozaicizma nakon amniocenteze i biopsije korionskih resica, usporen rast ploda, genske bolesti, Rh imunizacija, prirodene infekcije, koagulopatije, hemoglobulinopatije i neimuni fetalni hidrops. Konačni rezultati se dobiju nakon 48 do 72 sata (2).

Biopsija korionskih resica (rana placentocenteza) je postupak uzimanja uzorka korionskih resica. Izvodi se transabdominalnim ili transcervikalnim putem, uz ultrazvučno navođenje. Ovim je postupkom omogućena kariotipizacija ploda između devetog i dvanaestog tjedna trudnoće. Analiza traje nekoliko dana. Zbog toga je eventualni prekid trudnoće moguć već u prvom tromjesečju trudnoće. Indikacije za biopsiju korionskih resica su: kariotipizacija, DNA analiza i enzimska analiza. Rizik za spontani pobačaj je jednak riziku nakon provedene RACZ (2).

#### 1.2.2.1. Tehnika otkrivanja fetalnih stanica u majčinoj krvi

U krvi trudnice se za vrijeme trudnoće nalaze stanice ploda u omjeru  $1:10^3-10^7$  (12). Danas se intenzivno istražuje mogućnost neinvazivne prenatalne dijagnostike kromosomopatija ploda analizom slobodnih fetalnih stanica u krvi majke. U krvotok trudnice prelaze fetalne stanice, ali njihova koncentracija je niska. To ograničava upotrebu

u svrhe dijagnosticiranja. Postoje znansveni dokazi da je zbog narušene posteljične barijere broj fetalnih stanica u majčinoj krvi znatno veći kod trudnoća s nekom kromosomopatijom, posebno s trisomijom 21 (2).

Iz krvi trudnice moguće je izolirati leukocite, eritroblaste i stanice trofoblasta. Najveću važnost imaju eritroblasti jer se stvaraju samo u plodu. Ne postoji mogućnost da potječu iz prethodne trudnoće zbog kratkog poluživota. Leukociti, za razliku od eritroblasta, imaju mogućnost opstanka godinama što je nedostatak upotrebe leukocita (2).

Najčešće korištene metode izdvajanja fetalnih stanica iz krvi trudnice su magnetsko i fluorescentno aktivirano razvrstavanje. Ograničenje za širu uporabu ovih metoda su cijena, složenost, velika stopa neuspjelih obrada uzoraka i mogućnost kontaminacije uzorka stanicama trudnice (2).

### **1.3. PROBIR TRUDNICA ZA INVAZIVNU PRENATALNU DIJAGNOSTIKU KROMOSOMOPATIJA PLODA**

#### **1.3.1. Životna dob i dob trudnice**

Životna dob trudnice najstarija je probirna metoda za kromosomopatije ploda (7). Što je veća životna dob trudnice, rizik od kromosomopatija ploda raste. Poodmakla dob trudnice povećava rizik od rađanja djeteta s autosomnom aneuploidijom. Za aneuploidije spolnih kromosoma i triploidije rizik nije povećan (2). Rizik od rađanja djeteta s trisomijom 21 (Downov sindrom) kod trudnica mlađih od 20 godina iznosi 1:1667. Kod trudnica životne dobi od 35 godina rizik iznosi 1:385 te kod trudnica životne dobi od 40 godina rizik je 1:106. U 45. godini života rizik je 1:20 (13,14).

Prije no što su uvedeni biokemijski i ultrazvučni biljezi u rutinsko prenatalno traganje za kromosomopatijama ploda, jedine metode probira bile su životna dob trudnice i opterećena anamneza trudnice. Svim trudnicama starijim od 36 godina nudila se jedna od invazivnih metoda dijagnostike. Takvim probirnim metodama moguće je dijagnosticirati

tek 30 % slučajeva trisomije 21. Preostalih 75% djece s trisomijom 21 rađale su majke mlađe životne dobi (11).

Rizik od rađanja djeteta s nekom kromosomopatijom smanjuje se napredovanjem dobi trudnoće jer je velik udio fetalnih smrti. Do dvanaestog tjedna iznosi 30%, a dodatnih 20% je nakon 16. tjedna trudnoće (1).

### **1.3.2. Obiteljska i osobna anamneza**

Kromosomopatije ploda većinom nisu nasljedne bolesti, već posljedica novonastale promjene kromosoma u gametama. Pozitivna obiteljska ili osobna anamneza kromosomopatija najčešće nemaju značajan utjecaj na mogućnost rađanja djeteta s nekom kromosomopatijom (15).

U slučaju da je žena u prethodnoj trudnoći nosila plod s trisomijom, rizik u trenutnoj trudnoći je viši od rizika izračunatog na temelju njezine dobi za 0,75% (12).

U većini slučajeva pozitivna osobna i obiteljska anamneza nema značajniji utjecaj na vjerojatnost rađanja djeteta s kromosomopatijom. Razlog tome je što je uzrok većine slučajeva kromosomopatija nerazdajanje kromosoma, a ne obiteljska kromosomopatija ili neka druga promjena (2).

Važnost pozitivne osobne i obiteljske anamneze je najčešće precijenjena. Iz tog razloga se u takvim situacijama roditelje treba uputiti na daljnje genetičko savjetovanje (1).

### **1.3.3. Biokemijski testovi probira na kromosomopatije ploda**

Plod i posteljica nastaju iz iste osnove. To znači da imaju ujednačen patološki kariogram, ukoliko kromosomopatija postoji. Kad je u pitanju posteljica, izmijenjena struktura kromosoma rezultira izmjenom funkcije oslobađanja hormona, kao i drugih biokemijskih čimbenika u krvotok trudnice. Potencijalni biljezi aneuploidija u krvotoku

trudnice su: proteini, ugljikohidrati i lipidi ploda koji se stvaraju ili metaboliziraju u posteljici (16).

Biokemijski testovi probira se temelje na otkrivanju odstupanja u koncentraciji biljega u serumu majke, u odnosu na očekivane koncentracije biljega zdrave populacije. Ograničena specifičnost i osjetljivost biokemijskih testova probira rezultat je analitičkih i biokemijskih varijacija pojedinih biljega aneuploidija ploda u krvotoku trudnice. U biološke čimbenike varijacija spadaju: životna dob trudnice, tjelesna težina trudnice, etnička i rasna pripadnost, kronične metaboličke bolesti i pušenje. Postupak uzorkovanja, pohranjivanja, transporta te svojstva imunokemijskih metoda sadrže potencijalnu analitičku varijaciju (2).

Kod normalnih blizanačkih trudnoća razine biokemijskih biljega su dvostruko veće nego li kod jednoplodnih trudnoća. Nije moguće razaznati u kojoj mjeri pojedini plod pridonosi izmjerenoj koncentraciji biokemijskih biljega u krvi trudnice, kao ni izračunati zasebne biokemijske rizike, Stoga je rezultat probira rizik specifičan za trudnoću, a ne za pojedini plod. Stopa detekcije kromosopatija za višeploidne trudnoće je manja u odnosu na jednoploidne trudnoće (10).

### **1.3.3.1. Prvo tromjesečje**

Testovi probira prvog tromjesečja predstavljaju zlatni standard prenatalnog traganja za kromosopatijama. Imaju veliku osjetljivost i mogućnost ranog dobivanja rezultata. U kliničku praksu su uvedeni kasnije od metoda drugog tromjesečja. Najvrjednijim biokemijskim biljezima pokazali su se: slobodna beta podjedinica humanog korionskog gonadotropina ( $\beta$ -hCG) i uz trudnoću vezani plazmatski protein A (*engl. Pregnancy associated protein A*; PAPP-A) (17,18).

Humani korionski gonadotropin (hCG) je glikoprotein. Normalno je prisutan u urinu i krvi isključivo u trudnoći. Sastoji se od  $\alpha$  i  $\beta$  podjedinice. Funkcija  $\beta$ -hCG u ranoj trudnoći je podržavanje žutog tijela u proizvodnji progesterona. Kasnije tu funkciju preuzima



posteljica. Koncentracija slobodnog  $\beta$ -hCG u serumu trudnice doseže najvišu vrijednost do dvanaestog tjedna trudnoće. Zatim slijedi nagli pad koncentracije na 10% maksimalne koncentracije i takva ostaje do poroda. Stanice trofoblasta s trisomijom 21 sadrže više mRNA specifičnih za  $\alpha$  i  $\beta$  lance hCG-a u odnosu na euploidne trudnoće. Stoga je u trudnoćama s trisomijom 21 povećana koncentracija slobodnog  $\beta$ -hCG-a. Izmijenjen razvoj posteljice u trudnoćama s Patauovim i Edwardsovim sindromom rezultira sniženim vrijednostima  $\beta$ -hCG-a. Kod aneuploidija spolnih kromosoma koncentracija  $\beta$ -hCG ostaje nepromijenjena. Slobodni  $\beta$ -hCG koristi se kao biljeg kromosopatija i u prvom i u drugom tromjesečju trudnoće. Ukupni hCG je koristan samo u drugom tromjesečju trudnoće. Pomoću slobodnog  $\beta$ -hCG i životne dobi trudnice stopa detekcije trisomije 21 je 42%, uz 5% lažno pozitivnih nalaza (1).

PAPP-A je glikoprotein. Proizvode ga sinciciotrofoblast i decidua tokom trudnoće. Koncentracija PAPP-A, u normalnoj trudnoći, u serumu trudnice raste s dobi trudnoće. U svim aneuploidijama koncentracija PAPP-A je snižena zbog izmijenjene funkcije posteljice. Mjerenjem PAPP-A, uzimanjem u obzir životnu dob trudnice, moguće je detektirati 52% slučajeva trisomije 21, uz 5% lažno pozitivnih nalaza (18).

Biokemijski probir prvog tromjesečja rijetko se primjenjuje samostalno. Obično je sastavni dio kombiniranog testa. Pouzdanost PAPP-A kao biokemijskog biljega najveća je u devetom, desetom i jedanaestom tjednu trudnoće. Tad je najveća razlika u koncentraciji PAPP-A između euploidnih i trisomičnih trudnoća (17).

Postoje i drugi primjenjivi biljezi kromosopatija u prvom tromjesečju. Najpoznatiji su disintegrin i metaloproteinaza 12. Također su se istraživali i: placentarni čimbenik rasta (PIGF), alfa fetoprotein (AFP), ukupni hCG i placentarni hormon rasta (PGH). Uključivanje ovih biljega ne povećava stopu detekcije kromosopatija (1).

### 1.3.3.2. Drugo tromjesečje

#### 1.3.3.2.1. Dvostruki, trostruki i četverostruki test probira

Biokemijski testovi probira temelje se na određivanju koncentracije dvaju, triju ili četiriju biokemijskih biljega. Dobivene se vrijednosti koriste za izračun rizika od kromosomopatija ploda. Pritom se u obzir uzima rizik majke po životnoj dobi. Dvostrukim testom se mjeri koncentracija  $\alpha$ -fetoproteina i ukupnog hCG-a ili njegove slobodne  $\beta$  podjedinice. Trostrukom je testu dodan i nekonjugirani estriol, a četverostrukom je dodan i inhibin A. Koncentracije navedenih hormona, prije konačnog izračuna, preračunavaju se u MoM vrijednosti (19).

Alfa fetoprotein glavni je protein plazme u fetalnom razdoblju. Uloga alfa fetoproteina je osmotska regulacija, imunosupresija te je transportni protein. Stvaraju ga: fetalna jetra, probavni sustav i žumanjčana vreća. Iz tkiva ploda dopijeva u fetalni krvotok, žuč, likvor i plodovu vodu. U krvotok trudnice prelazi transmembranski i transplacentarno. Alfa fetoprotein se u trudnoći s trisomijom 21 manje izlučuje u plodovu vodu, pa samim tim dolazi u krvotok trudnice u smanjenim koncentracijama (1).

Nekonjugirani estriol je količinom dominantan estrogen u trudnoći. Za sintezu nekonjugiranog estriola je potrebna interakcija enzima fetalne nadbubrežne žljezde, posteljice i jetre. U trudnoći s trisomijom 21 koncentracija u krvotoku trudnice mu je smanjena (16).

Inhibin A je glikoprotein. U trudnoći ga prvo stvara žuto tijelo, a kasnije posteljica. Uloga inhibina A u trudnoći nije poznata. Pretpostavka je da povećana koncentracija hCG-a stimulira proizvodnju inhibina A. Postoji vjerojatnost da ovaj mehanizam slabije djeluje u trudnoćama s trisomijom 21, pa zbog toga postoji povišena koncentracija inhibina A u krvotoku trudnice (16).

Idealno razdoblje za provođenje ovih testova je između 15. i 17. tjedna trudnoće. Trudnice čiji rizik prelazi granične vrijednosti šalju se na invazivnu dijagnostiku, u većini slučajeva RACZ (20).

Stopa detekcije trisomije 21, uz stopu od 5% lažno pozitivnih nalaza, za dvostruki test iznosi 60%, za trostruki oko 70% i za četverostruki oko 80% (19).

#### 1.3.3.2.2. Mogućnost detekcije ostalih poremećaja

Pomoću biokemijskih testova probira drugog tromjesečja moguće je detektirati i druge poremećaje, osim kromosopatija. Određivanje AFP-a pruža mogućnost izračuna rizika od defekta prednje trbušne stijenke i neuralne cijevi. Kod nepotpunog zatvaranja neuralne cijevi dolazi do veće izmjene AFP-a između plodove vode i neuralne cijevi. AFP je veoma osjetljiv pokazatelj oštećenja prednje trbušne stijenke i neuralne cijevi. Poželjan je dio svakog biokemijskog probira drugog tromjesečja (1).

Genetički poremećaji povezani s nepravilnom sintezom nekonjugiranog estriola mogu se prepoznati u okviru biokemijskog probira drugog tromjesečja (1).

### 1.3.4. Ultrazvuk u probiru kromosopatija

#### 1.3.4.1. Prvo tromjesečje

Rutinski pregled ultrazvukom tijekom prvog tromjesečja trudnoće provodi se s ciljem određivanja dobi trudnoće. Provodi se tako što se mjeri udaljenost tjeme-trica. Utvrđuje se vitalnost trudnoće, kao i višeploidna trudnoća. Detektiraju se određene anatomske fetalne abnormalnosti i biljezi kromosopatija. Optimalno razdoblje pregleda je između jedanaestog i četrnaestog tjedna trudnoće. Tada je već moguće detektirati velike anomalije poput gastroshize, omphalocela, meningomijecele, većih anomalija ekstremiteta i anencefalusa. U ultrazvučne biljege prvog tromjesečja spadaju: zadebljana nuhalna prozirnost, abnormalan protok kroz venozni duktus, nosna kost, hiperehogeno crijevo, povećan fronto-maksilarni kut i brojni drugi biljezi. Nuhalna je prozirnost od najvećeg značaja (2).

#### 1.3.4.1.2. Nuhalna prozirnost

Nuhalna prozirnost je sloj tekućine. Nalazi se ispod kože nuhalne regije. Različitim opsegom se širi prema glavi i vratu ploda. Mjeri se ultrazvukom transabdominalnom sondom u sagitalnom presjeku. Zadebljana nuhalna prozirnost služi za detekciju autosomnih trisomija. Nuhalna se prozirnost najčešće stvara u drugom tromjesečju. Čimbenici poput rase, pariteta, dijabetesa, pušenja, primjene potpomognute reprodukcije i spola ploda nemaju utjecaj na vrijednost nuhalne prozirnosti. Mehanizam nastanka nije poznat u potpunosti. Ovaj biljeg nerijetko je uključen u probirne tetsove prvog tromjesečja. Uzevši u obzir životnu dob trudnice i debljinu nuhalne prozirnosti, trisomija 21 detektira se u 75% slučajeva, uz 5% lažno pozitivnih nalaza. Uobičajene vrijednosti nuhalne prozirnosti rastu sa životnom dobi trudnice. Udaljenost tjeme-trtica bi trebala iznositi minimalno 45 milimetara, a maksimalno 84 milimetra (2).

#### 1.3.4.1.3. Nosna kost

Kratki korijen nosa opisan je u 50% pacijenata s trisomijom 21. Od jedanaestog do četrnaestog tjedna trudnoće ultrazvukom nije vidljiva nosna kost kod 60-70% plodova s Downovim sindromom. Zadatak ultrazvučnog pregleda nosne kosti u prvom tromjesečju trudnoće je odrediti njezinu prisutnost ili odsutnost. Mjerenje duljine nosne kosti tijekom drugog tromjesečja trudnoće se nije pokazalo učinkovitim. Prisutnost ili odsutost nosne kosti je neovisna o biokemijskim biljezima kromosomopatija (2).

#### 1.3.4.1.4. Venozni duktus

Oksigeniranu krv iz posteljice u plod prenosi pupčana vena. Više od dvije trećine krvi ulazi u fetalnu jetru. Ostatak krvi skreće u donju šuplju venu kroz venozni duktus, a potom nastavlja prema desnoj pretkljetki ploda. Protok venoznim duktusom je moguće prikazati obojenim doplerom (2). Njime se vizualiziraju karakteristični valovi visoke brzine protoka tijekom sistole (S val) i diastole (D val). Abnormalnosti protoka kroz venozni duktus

pronalazi se kod 80% plodova s Downovim sindromom, ali je povezan i s trisomijama 18, 13 i Turnerovim sindromom. Nije poznat točan razlog ovih promjena. Pretpostavka je da nastaje zbog srčanih anomalija ploda s kromosomopatijom. Abnormalan protok kroz venozni duktus povezan je i s izoliranim srčanim greškama ploda (21).

#### 1.3.4.1.5. Ostale anomalije ploda uz aneuploidije

Kod određenog broja plodova s Downovim sindromom se može pronaći povećan fronto-maksilarni kut, kratka gornja čeljust, male uške, trikuspidalna regurgitacija te kratka nadlaktična i bedrena kost. Edwardsov sindrom prati intrauterini zastoj rasta, povećan fronto-maksilarni kut, bradikardija, trikuspidalna regurgitacija, jedna pupčana arterija te egzoftalmus. Patauov sindrom povezan je s povećanim fronto-maksilarnim kutom, trikuspidalnom regurgitacijom, tahikardijom, intrauterinim zastojem rasta, holoprozencefalijom, megacistom i egzoftalmusom (JKS49). Turnerov sindrom je povezan s fetalnom tahikardijom, intrauterinim zastojem rasta i trikuspidalnom regurgitacijom (1).

#### 1.3.4.2. Drugo tromjesečje

Tijekom drugog tromjesečja ultrazvučni se pregled morfologije ploda rutinski izvodi svim trudnicama. Cilj je detaljni uvid u anatomiju ploda. Ultrazvučni pregled najbolje je napraviti između 18. i 21. tjedna trudnoće. Prije 18. tjedna evaluaciju nije moguće jednako kvalitetno napraviti. Ultrazvučni pregled treba napraviti prije navršenog 22. tjedna trudnoće. Razlog tome je zakonska zabrana prekida trudnoće u Republici Hrvatskoj nakon 22. tjedna trudnoće (22). Svrha ultrazvučnog pregleda je isključiti ili potvrditi postojanje velikih strukturnih fetalnih abnormalnosti i biljega kromosomopatija ploda manjeg značaja. Veće strukturne anomalije ploda koje su povezane s kromosomopatijama su: atrezija dvanaesnika, srčane greške, cistični higrom, anomalije središnjeg živčanog sustava i omphalocela. Pronalaze se kod 20% plodova s trisomijom 21 i kod većine plodova s trisomijom 13 i 18. Biljezi kromosomopatija manjeg značaja su: hiperehogeno crijevo,

proširene bubrežne nakapnice, cista koroidnog pleksusa, kratka nadlaktična kost, kratka bedrena kost i hiperehogeni fokusi u fetalnom srcu. Najčešće su prisutni kod plodova s kromosomopatijama, ali mogu se vidjeti i kod zdravih plodova. Prisutnost većeg broja biljega kod istog ploda nosi veću vjerojatnost postojanja određene kromosomopatije (2). Invazivna dijagnostika opravdana je ako postoje velike anomalije ili više biljega kromosomopatija manjeg značaja koji se još nazivaju i „meki biljezi“. Ultrazvučni pregled drugog tromjesečja je najmanje efikasna probirna metoda kromosomopatija ploda, u usporedbi sa svim nabrojenim metodama probira. Moguće je postići stopu detekcije trisomije 21 od 50 do 70%, uz ultrazvučni uređaj visoke klase, dobro educiranog ultrasoničara i bez ograničenja vremena za pojedini pregled (1).

### **1.3.5. Kombinacija ultrazvučnih i biokemijskih biljega kromosomopatija ploda u testovima probira**

#### **1.3.5.1. Kombinirani test probira**

Probirni su testovi prvog tromjesečja zlatni standard prenatalnog traganja za kromosomopatijama ploda. Najraširenija metoda prenatalnog probira na kromosomopatije je kombinirani test. Testiranje se radi između 10. i 14. tjedna trudnoće. Kombiniraju se dva biokemijska i jedan ultrazvučni biljeg te životna dob trudnice. Biokemijski su biljezi  $\beta$ -hCG i PAPP-A, a odabrani ultrazvučni biljeg je nuhalna prozirnost. Opcionalni čimbenici su nosna kost i ostali ultrazvučni biljezi prvog tromjesečja (1,21).

Kombiniranjem navedenih biljega mogućnost detekcije trisomije 21 se penje do 90%, uz 5% lažno pozitivnih nalaza (1). Istraživanjima je dokazano da bi se uključivanjem nosne kosti u probir osjetljivost mogla povećati na 95%. Kombiniranim se testom može prepoznati 94% trisomija 13 i 18, triploidija i Turnerovih sindroma te 60% drugih kromosomopatija (JKS55). Stopa otkrivanja trisomije 21 kod višeplođnih trudnoća iznosi 80%, uz 5% lažno pozitivnih nalaza (2).

Nakon kombiniranog testa probira, trudnice se na invazivno dijagnostičku testiranje obično šalju s izračunatim rizikom većim od 1:250 (23). Rezultati kombiniranog testa probira moguće je dobiti za dva do tri dana (1).

Postoje mnoge prednosti provođenja kombiniranog probira prvog tromjesečja trudnoće u odnosu na biokemijske probirne testove drugog tromjesečja trudnoće. Probirom prvog tromjesečja se dijagnoza postavlja ranije. To otvara mogućnost sigurnijeg i manje traumatičnog prekida trudnoće. Stopa otkrivanja kromosomopatija je veća ukoliko se koristi kombinirani probir, u odnosu na testove drugog tromjesečja. Za većinu najčešćih kromosomopatija je moguće prepoznati rizik. Nedostatak kombiniranog probira je što se otkriva i dio trudnoća s kromosomopatijama koje bi završile spontanim pobačajem do razdoblja izvođenja probira drugog tromjesečja (17).

#### 1.3.5.2. Integrirani i sekvencijski test probira

Integrirani test probira udružuje potencijale biljega kromosomopatija prvog i drugog tromjesečja. Provodi se u dva koraka. U prvom se tromjesečju trudnice šalju na kombinirani test, a u drugom se tromjesečju šalju na četverostruki test (1). Rezultati prvog dijela testa se ne otkrivaju sve do kombiniranja s biljezima drugog tromjesečja. Razlikuje se potpuni integrirani test i serumski integrirani test. Ovisno je o tome radi li se u prvom tromjesečju trudnoće kombinirani test ili se određuju samo biokemijski biljezi bez mjerenja nuhalnog nabora. Stopa otkrivanja trisomije 21 za potpuni integrirani test je oko 95%, uz 5% lažno pozitivnih nalaza. Ukoliko željenu stopu detekcije stavimo na 90%, integriranim se testom postiže manja stopa lažno pozitivnih nalaza. To rezultira znatno manjim brojem invazivnih dijagnostičkih postupaka kod urednih trudnoća. Serumski integrirani test ima manju stopu otkrivanja kromosomopatija ploda. Koristan je na područjima gdje nema dovoljno educiranog osoblja za provođenje mjerenja nuhalnog nabora (1).

Nedostatak integriranog testa je dobijanje rezultata tek u drugom tromjesečju trudnoće. Zbog toga nije moguće izvesti ranu biopsiju korionskih resica. Rezultati probira se dugo čekaju, što izaziva anksioznost kod trudnica. S obzirom da se testiranje provodi u dva

dijela, s razmakom od mjesec dana, izvođenje zahtijeva veći napor i odličnu komunikaciju s trudnicom s ciljem postizanja veće suradljivosti (1).

Sekvencijski probir kombinira testove prvog i drugog tromjesečja, kao i integrirani test. Razlikuje se po tome što se preliminarne informacije o riziku od kromosomopatija ploda dobivaju u prvom tromjesečju. Razlikuju se dvije vrste sekvencijskog probira; uvjetovani sekvencijski probir i postupni sekvencijski probir. Kada je u pitanju postupni sekvencijski probir, trudnicama se prezentiraju rezultati kombiniranog testa u prvom tromjesečju. Visokorizičnim trudnicama se savjetuje izvršenje invazivne dijagnostičke metode. Niskorizične trudnice se šalju na četverostruki test u drugom tromjesečju. Nakon toga slijedi računanje konačnog rizika (1). Kad je u pitanju uvjetovani sekvencijski probir, ovisno o rezultatima kombiniranog testa u prvom tromjesečju, trudnice se dijele na skupinu: visokog, srednjeg i niskog rizika. Visokorizičnim trudnicama savjetuje se invazivna dijagnostika, a niskorizičnim trudnicama se probirni postupak prekida. Skupina trudnica srednjeg rizika šalje se na četverostruki test drugog tromjesečja. Nakon toga dobiju jedinstveni rezultat oba testa probira. Na taj se način kod manjeg broja trudnica izvodi dodatno testiranje u drugom tromjesečju trudnoće, a uz istu stopu detekcije i jednak broj lažno pozitivnih rezultata. U posljednje vrijeme se trudnicama s visokim rizikom prema sekvencijskom probiru predlaže da naprave jedan od neinvazivnih probirnih testova (NIPT). NIPT se zasniva na analizi slobodne fetalne frakcije DNA iz periferne krvi trudnice (1).

### **1.3.6. Probir analizom slobodne fetalne DNA iz periferne krvi trudnice**

Neinvazivno prenatalno testiranje (NIPT) analizom slobodne fetalne DNA iz periferne krvi trudnice poboljšava prenatalni probir i dijagnostiku. Ekonomska je cijena ove metode visoka i analize dugotrajne, ali je uz napredak tehnologije postignut napredak neinvazivnog prenatalnog testiranja (2).



Prvi klinički NIPT je bio pristupačan 2011. godine u listopadu. Do danas se njegova upotreba proširila diljem svijeta. Razlikuju se tri varijante NIPT-a koje su dostupne na tržištu: masivno paralelno sekvenciranje cijelog genoma, ciljano sekvenciranje kromosoma i sekvenciranje SNP lokusa na odabranim kromosomima (2).

Nedostatci NIPT-a su: velik postotak neuspješnih analiza (2,6-5,4%), usmjerenost najčešće na trisomije. Stopa detekcije trisomije 21 iznosi 99,5%, trisomije 18 iznosi 99% i trisomije 13 iznosi 79-92%, uz stopu od 0,1% lažno pozitivnih nalaza (2).

### **1.3.7. Usporedba kombiniranog testa i probira analizom slobodne fetalne DNA iz periferne krvi trudnice**

2012. godine NIPT je uveden u kliničku praksu prenatalne medicine. Upotrebljava se diljem svijeta u neinvazivnoj prenatalnoj genetskoj dijagnostici u svrhu traganja za trisomijom 21. U usporedbi s kombiniranim testom probira čija je osjetljivost kod trisomije 21 95%, studije su pokazale blagi porast osjetljivosti (99%) NIPT-a. Stope otkrivanja trisomije 18 i 13 pomoću NIPT-a su između 90-97%. Kromosomopatije koje se rijetko pojavljuju se ne mogu prepoznati pomoću NIPT-a. Ukupan broj genetskih poremećaja koji se promatraju je niži kod NIPT-a u odnosu na kombinirani test, pa samim tim NIPT ima i manju dijagnostičku širinu. U usporedbi s kombiniranim testom probira, NIPT ima manji postotak lažno pozitivnih nalaza i veću specifičnost. Broj lažno negativnih nalaza je također smanjen. Ovo značajno povećava stopu pozitivne prediktivne vrijednosti. Iz tog razloga NIPT ima potencijal zamijeniti kombinirani test probira. To ne utječe na potencijal kombiniranog testa promatra li se morfološka strana ovog holističkog koncepta probira (2).

## **1.4. POSTUPAK U TRUDNICA S POVIŠENIM RIZIKOM OD KROMOSOMOPATIJA PLODA PREMA TESTOVIMA PROBIRA I UREDNIM KARIOGRAMOM**

Brojne komplikacije tijekom trudnoće znatno mijenjaju funkciju fetoplacentarne jedinice. Time mijenjaju i koncentraciju biokemijskih biljega, kao i izračunati rizik dobiven pomoću biokemijskih testova. Izmijenjene koncentracije biokemijskih biljega u slučaju kada kromosomopatije i defekti neuralne cijevi nisu prisutni, povezuju se s lošijim ishodom trudnoće. Izgled za loš ishod trudnoće raste u slučaju većeg odstupanja vrijednosti biljega od normalne (1).

### **1.4.1. Kombinirani test**

HCG ima ulogu u održavanju trudnoće pa je samim tim smanjena razina slobodnog  $\beta$ -hCG povezana s rizikom od spontanog pobačaja. Istraživanja su opisala povećanu učestalost niske porođajne mase plodova kod trudnica s niskom razinom  $\beta$ -hCG-a u prvom tromjesečju trudnoće (1).

Smanjena koncentracija PAPP-A u krvi trudnice rezultira smanjenjem razine slobodnog IGF-a koji je važan medijator razvoja i rasta ploda i posteljice. Snižena koncentracija PAPP-A se povezuje s porođničkim komplikacijama. Porođničke komplikacije posljedica su abnormalne invazije i obnavljanja trofoblasta. Uočena je i povezanost s pojavnosti preranog poroda, pobačaja i mrtvorođenja (1).

Specifičnost i osjetljivost navedenih biljega za loš ishod trudnoće su relativno niske da bi se koristile kao testovi probira za kasnije komplikacije u kliničkoj praksi. Većina trudnica neće imati komplikacije ukoliko imaju poremećene biokemijske biljege, ali uredan kariogram. Pojedini autori ukazuju na to da mjerenje protoka uterinih arterija pomoću doplera kod ovih trudnica povećava točnost predviđanja loših ishoda trudnoća koje su povezane s uteroplacentarnom insuficijencijom (1).

#### **1.4.2. Biokemijski probirni testovi drugog tromjesečja**

U slučaju odsustva defekata trbušne stjenke i neuralne cijevi, povišena razina AFP povezuje se s lošim ishodom trudnoće. To je zbog veće pojavnosti presjedeće posteljice, prorasle ili urasle posteljice, preeklampsije, hipertenzije u trudnoći, preranog porođaja, kasnih pobačaja, abrupcije posteljice i intrauterinog zastoja rasta. Trudnicama s niskom koncentracijom AFP-a rizik od spontanog pobačaja, mrtvorodenja, preranog porođaja i fetalne makrosomije je povećan (2).

Neka istraživanja su pokazala da je moguća povezanost između niske koncentracije uE3 i intrauterinog zastoja rasta i gubitka trudnoće. Komplikacije u trudnoći kao što su intrauterini zastoj rasta, preeklampcija, prerani porođaj ili pobačaj su učestalije u trudnica koje imaju povišenu razinu inhibina A (2).

Kod trudnica koje imaju povišen rizik od kromosomopatija ploda prema biokemijskim testovima probira drugog tromjesečja i urednim kariogramom postupak je istovjetan postupku kod kombiniranog testa (1).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE**

### **2.1. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj istraživanja je prikazati rezultate kombiniranog testa probira na kromosomopatije ploda u KBC Split u razdoblju od kada je uveden u kliničku praksu 2011. godine do konca 2022. godine.

### **2.2. HIPOTEZA**

1. Očekuje se rast broja provedenih testova u prvih nekoliko godina primjene sukladno postepenom prihvaćanju od strane trudnica
2. Posljednjih nekoliko godina očekuje se smanjenje učestalosti provedbe kombiniranog testa (vjerojatno) kao rezultat sve značajnije zastupljenosti probira na kromosomopatije ploda metodom NIPT-a.
3. Udio trudnica s izračunatim visokim rizikom ( $>1:250$ ) za kromosomopatije ploda prema životnoj dobi je veći nego nakon provedenog kombiniranog testa probira.

### **3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA**

#### **3.1. ISPITANICI**

Ispitanice su sve trudnice kod kojih je proveden kombinirani test probira u KBC Split od 1. siječnja 2011. do konca 2022. godine.

#### **3.2. METODE ISTRAŽIVANJA**

Presječno retrospektivno istraživanje je provedeno u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split. Podaci su prikupljeni iz digitalne arhive Zavoda za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku i arhive Klinike za ženske bolesti i porode KBC Split (Protokol ranih amniocenteza, Protokol novorođenčadi hospitalizirane u Zavodu za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porode KBC Split, Protokol odobrenih zahtjeva za prekid trudnoće iz medicinskih/eugeničkih razloga).

Izračunati rizik za kromosomopatije ploda veći od 1:250 se smatrao visokim i opravdanjem za provedbu invazivne prenatalne dijagnostike.

Provedba istraživanja za potrebe završnog rada odobrena je od strane etičkog povjerenstva KBC-a Split ( Klasa: 500-03/23-01/194; Ur. broj: 2181-147-01-06/LJ.Z.-23-02)

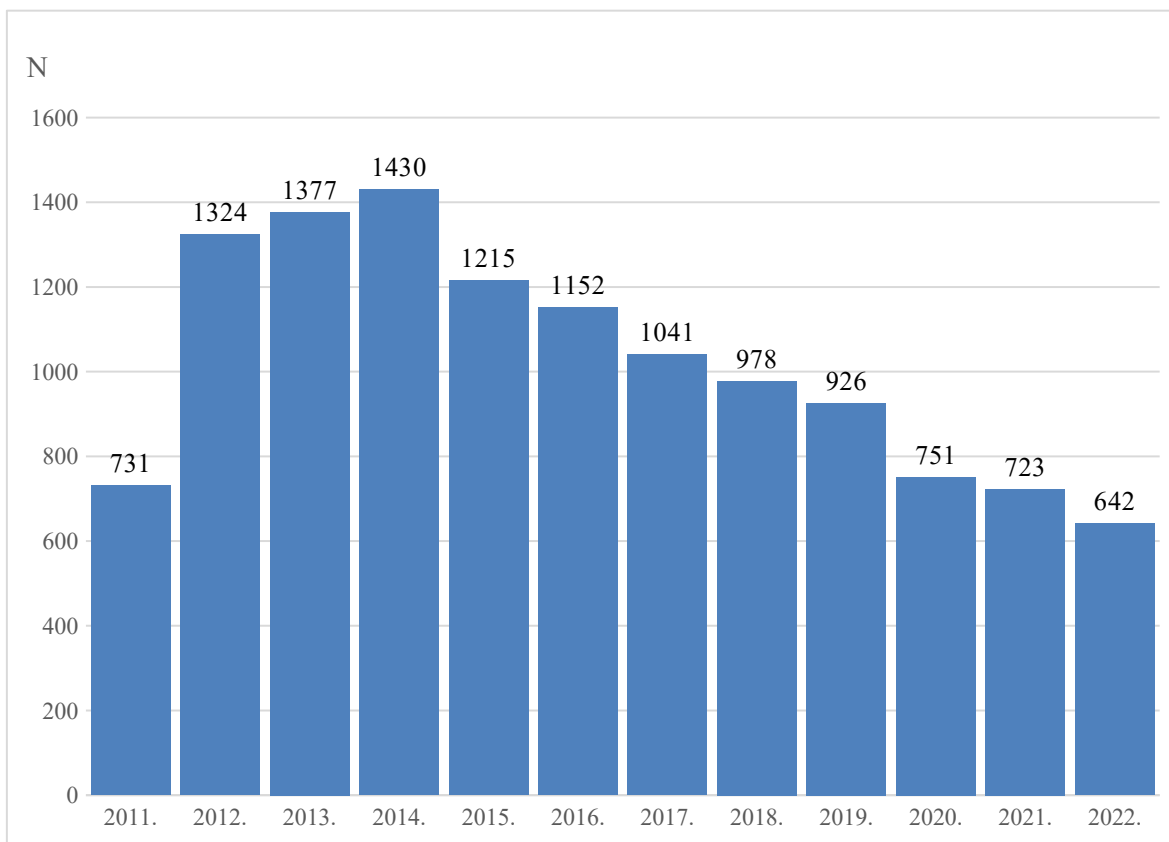
#### **3.3. STATISTIČKI POSTUPCI**

Analiza podataka provedena je uz pomoć računalnih programa Excel (Microsoft Office 2010) i Statistica 8.0 (StatSoft Inc). Dobiveni rezultati su prikazani tablicama i grafički.

## 4. REZULTATI

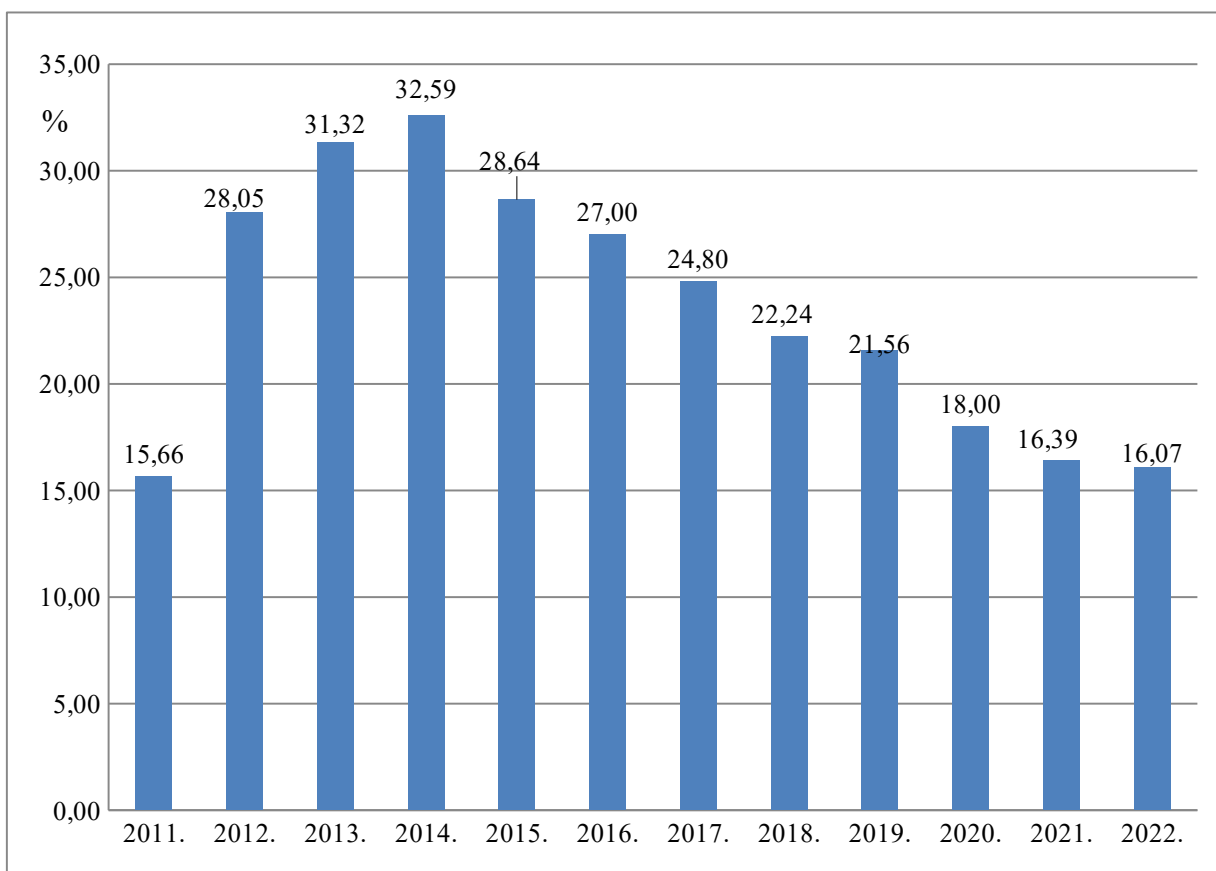
U Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split u promatranom je dvanaestogodišnjem vremenskom razdoblju (2011.-2022.) bilo 57138 poroda. Kombinirani test probira proveden je kod 12290 trudnica. Prosječan udio provedenog kombiniranog testa među trudnicama u cjelokupnom periodu bio je 21.5%.

Broj provedenih kombiniranih testova probira u pojedinoj godini prikazan je na Slici 1.



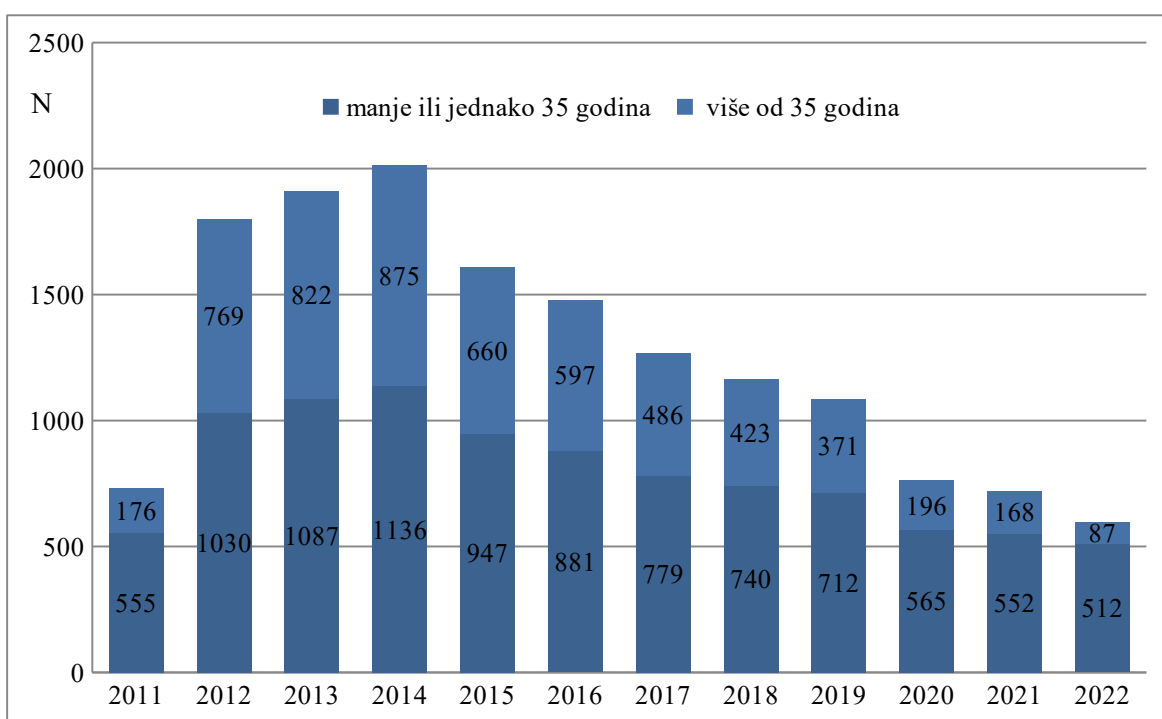
**Slika 1.** Broj provedenih kombiniranih testova probira po godinama u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

Slika 2. prikazuje udio trudnica kod kojih je proveden probir kombiniranim testom u odnosu na ukupan broj porođaja po godinama u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split. Najveći broj kombiniranih testova probira napravljen je 2014.godine (32.63%; N=1431), čemu slijedi postepeni pad do najmanje zabilježenih 2011. (15.66%) i 2022. (16.07%) godine.



**Slika 2.** Udio trudnica kod kojih je proveden kombinirani test probira u odnosu na ukupan broj porođaja u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

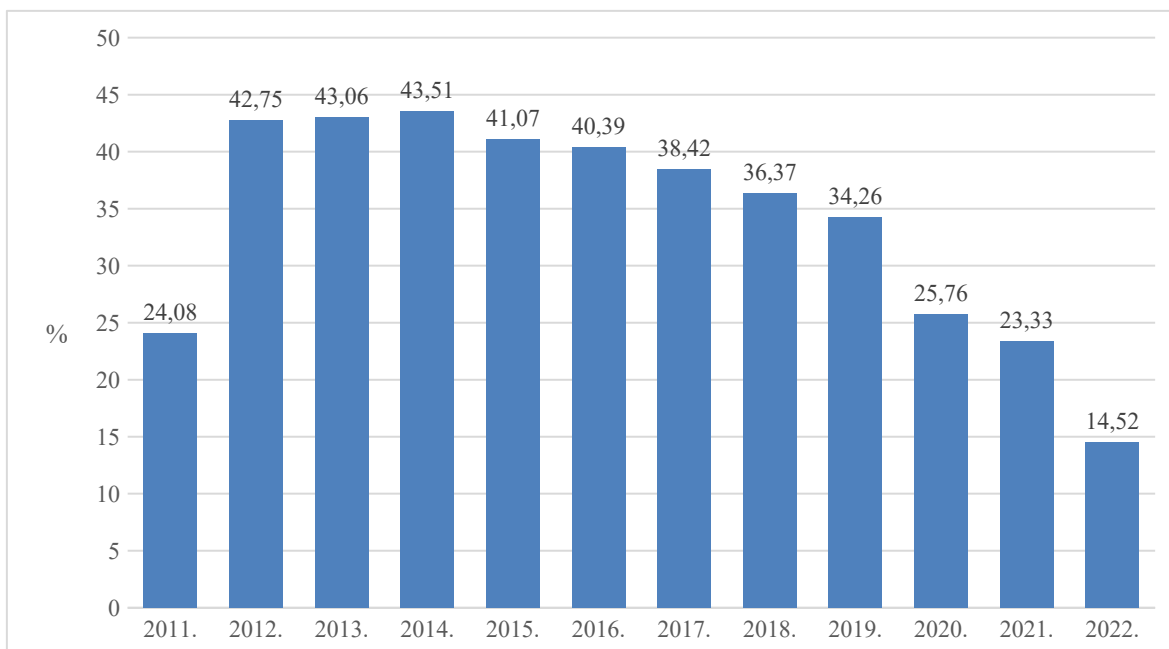
Na Slici 3. prikazana je životna dob ispitanica u trenutku izvođenja testa kategorizirana u odnosu na graničnu vrijednost od navršениh 35 godina. Najveći broj trudnica mlađih od 35 godina zabilježen je 2018. godine (N=1030), a starijih od 35 godina 2014. godine (N=875). Razvidno je smanjenje broja trudnica čija je starost u vrijeme izvođenja kombiniranog testa trudnica veća od 35 godine (Slika 3. i Slika 4.).



**Slika 3.** Životna dob trudnica u trenutku provođenja kombiniranog testa probira podijeljeno u dvije kategorije uz graničnih navršениh 35 godina starosti u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

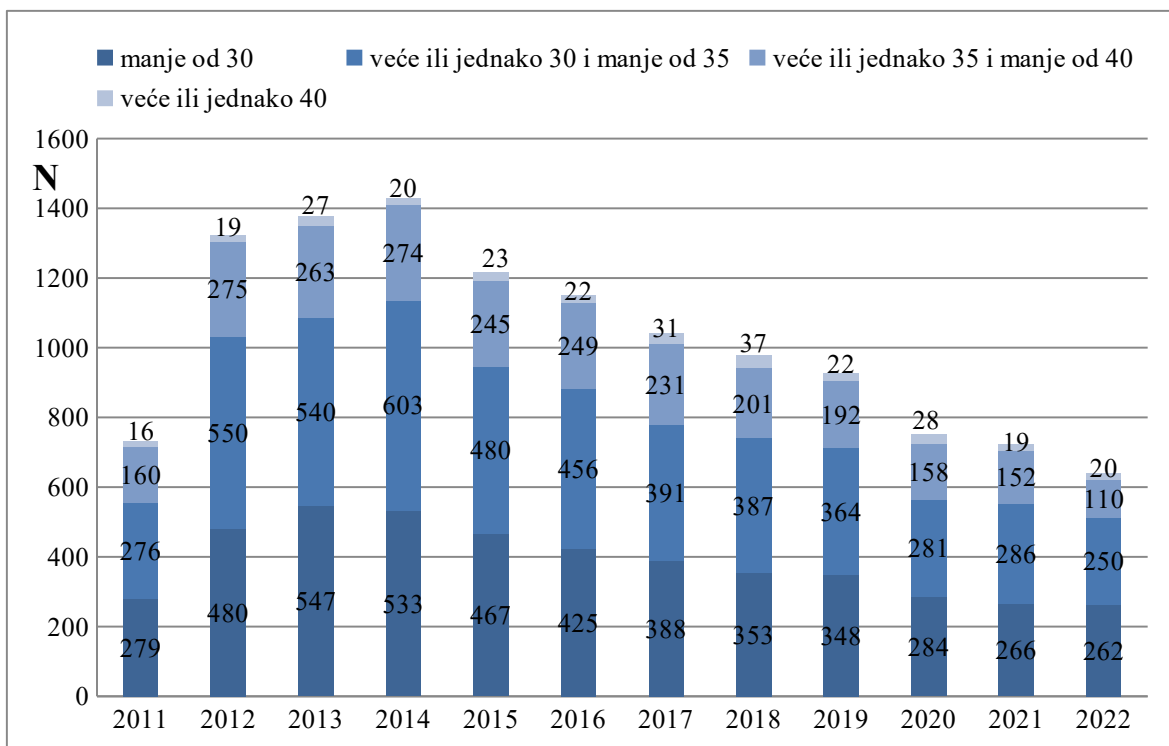
Na slici 4. prikazan je udio trudnica starijih od 35 godina među provedenim kombiniranim testovima. Njihov broj se smanjuje iz godine u godinu s najmanjim postotkom u 2022.godini (14.52%).





**Slika 4.** Udio trudnica starijih od 35 godina među provedenim kombiniranim testovima prema godinama u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

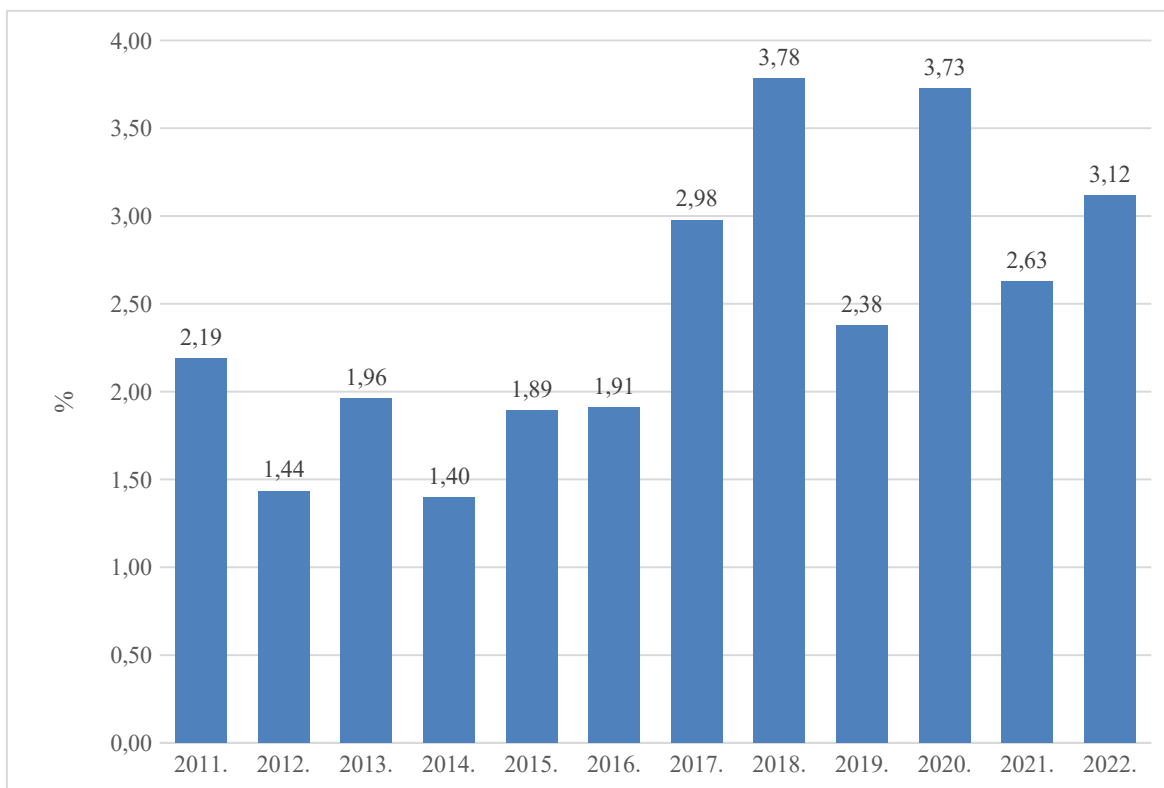
Na Slici 5. prikazana je životna dob trudnica u vrijeme izvođenja testa podjeljeno u četiri dobne skupine: a) manje od 30 godina, b) više ili jednako 30 i manje od 35 godina, c) više ili jedne



ako 35 i manje od 40 godina, d) više od 40 godina.

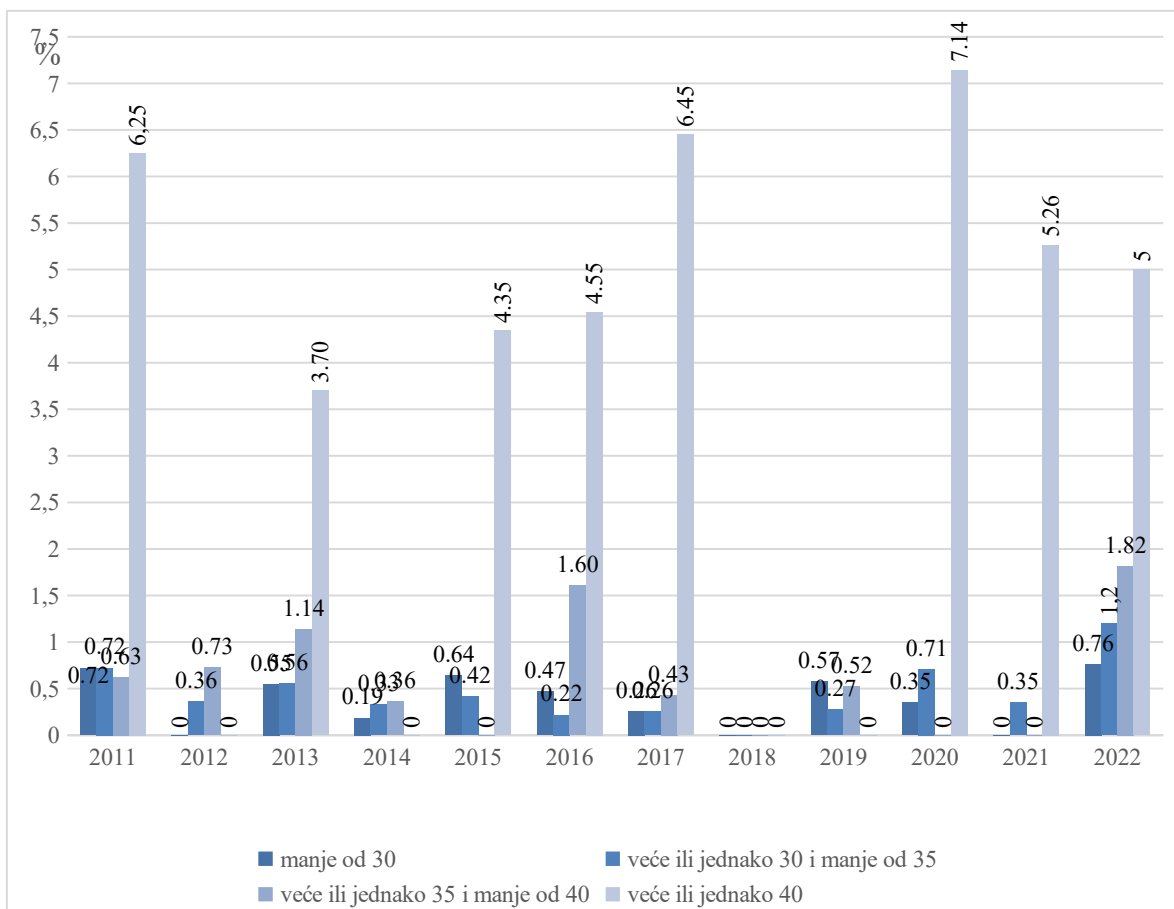
**Slika 5.** Životna dob trudnica u vrijeme provođenja kombiniranog testa probira po dobnim skupinama u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

Iz grafikona je vidljivo da je najmanji broj trudnica životne dobi veće ili jednako 40 godina radilo kombinirani test probira. Njihov udio u ukupnom broju prikazuje Slika 6.



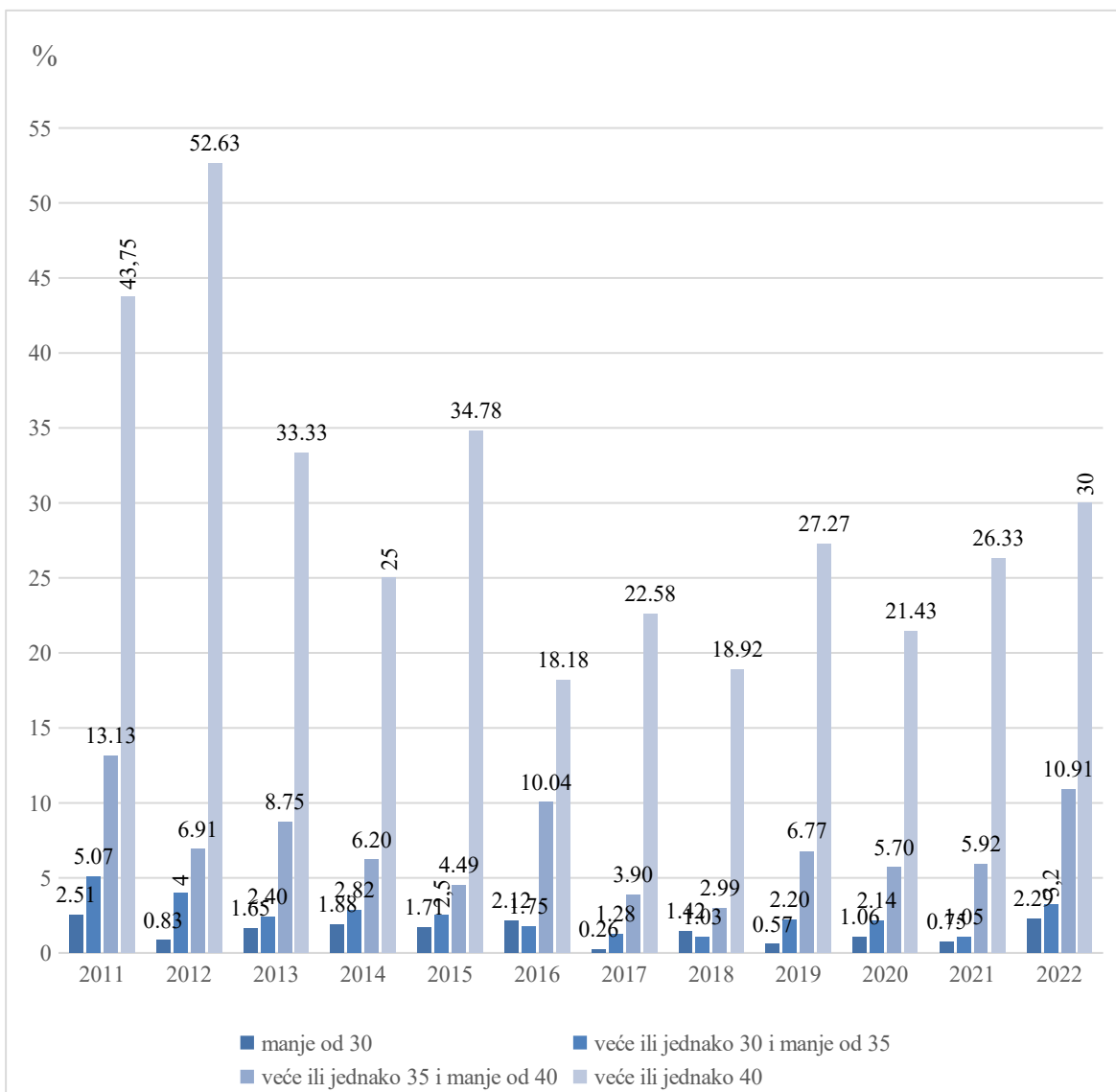
**Slika 6.** Udio ispitanica starijih od 40 godina u ukupnom broju provedenih testova probira kombiniranim testom u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

Na slici 7. prikazana je razdioba rizičnih rizičnih po životnoj dobi za trisomije 18 i 13 odnosno Edwardsov i Patau Ssindrom prema dobnim skupinama. Iz grafikona je vidljivo da je najveći postotak rizičnih u skupini gdje je životna dob veća ili jednaka 40 godina. Najveći postotak rizičnih iz ove skupine bio je 2020. godine, a iznosi 7.14 %.



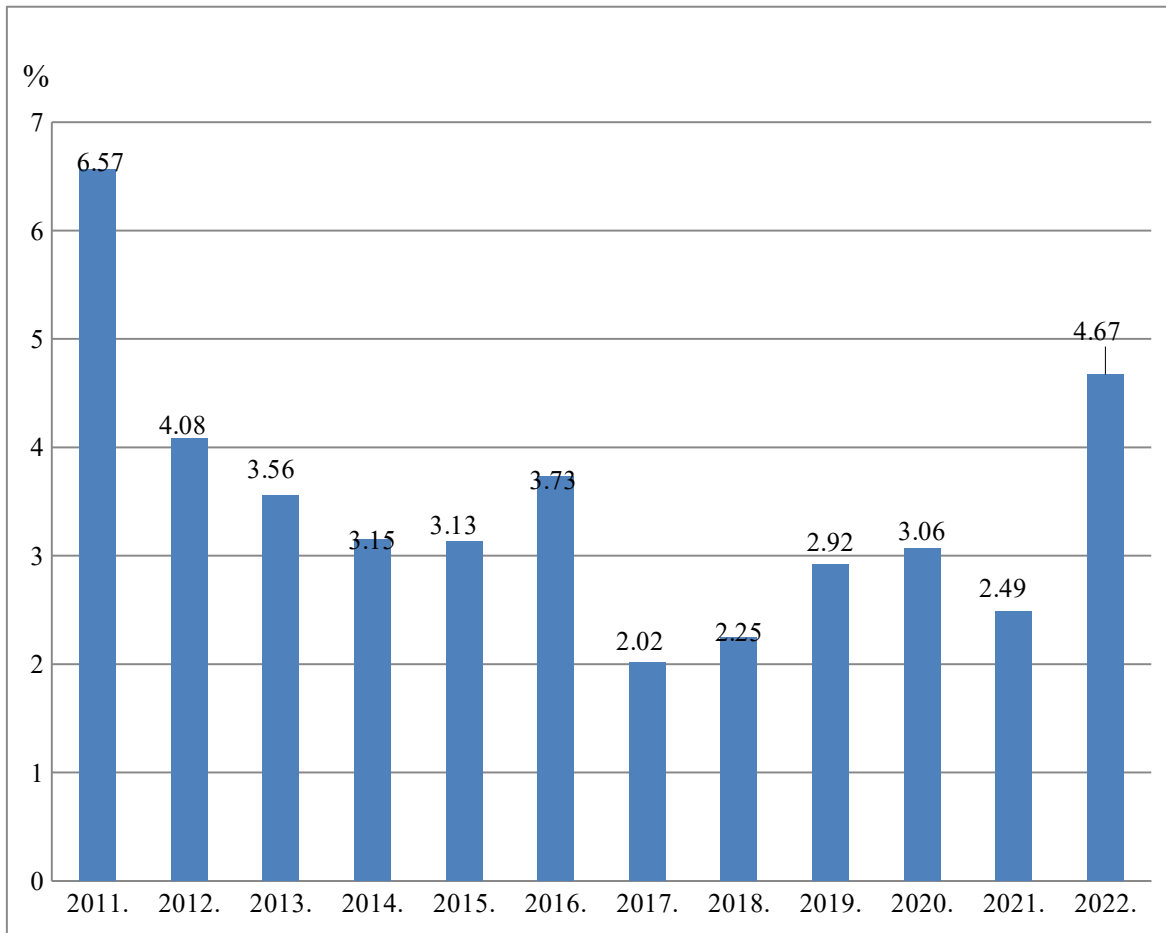
**Slika 7.** Razdioba visokorizičnih ispitanica (granična vrijednost 1:250) po kriteriju životne dobi za Edwardsov i Patau sindrom (trisomija 18 i 13) prema rezultatu kombiniranog testa u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

Na slici 8. prikazana je razdioba rizičnih po životnoj dobi sveukupno za sve tri testirane trisomije (13, 18, 21; Sindromi Patau, Edwards i Down). Najveći postotak rizičnih bio je u skupini žena čija je dob veća ili jednaka 40 godina, a osobito 2012. godine kad je iznosio 52.63%.



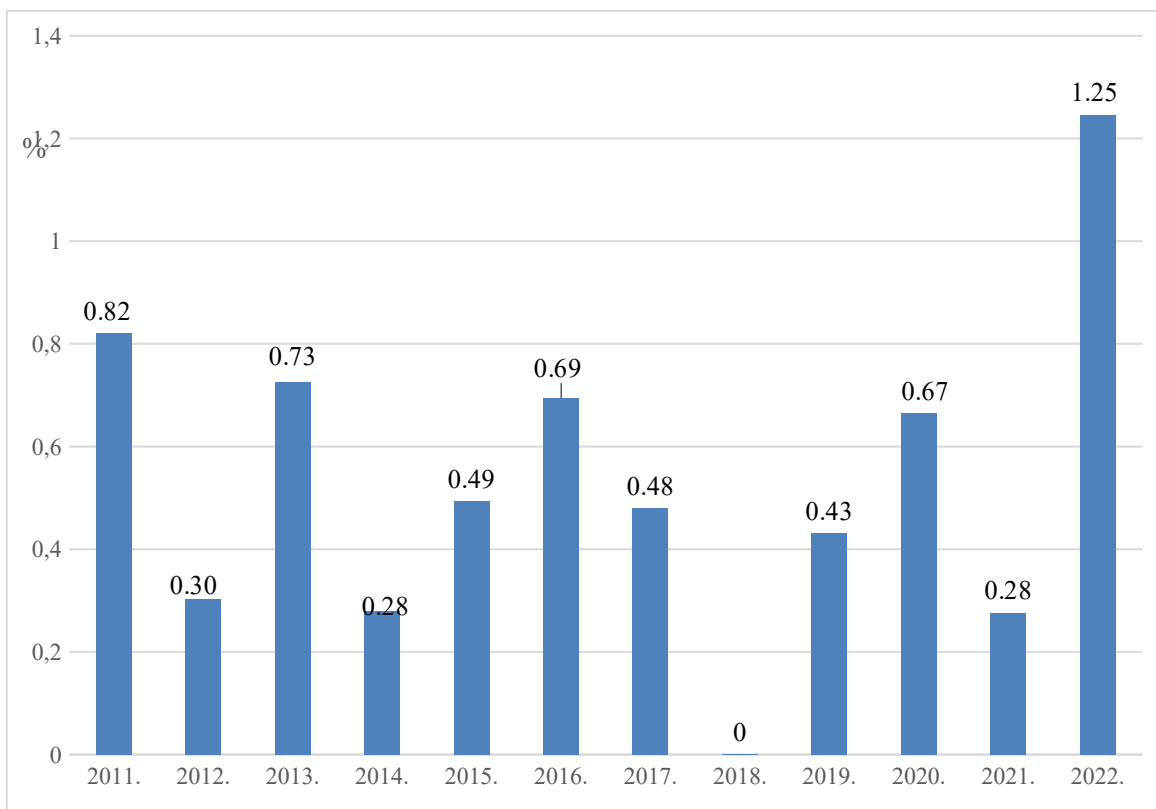
**Slika 8.** Razdioba visokorizičnih ispitanica (granična vrijednost 1:250) po kriteriju životne dobi sumarno za tri autosomne trisomije (13, 18, 21; Sindrom Patau, Edwards i Down) u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

Na slici 9. prikazan je udio visokorizičnih ispitanica po kriteriju životne dobi (granična vrijednost (1:250) za Downov sindrom (trisomija 21) s najvećom vrijednosti 2011. godine (6.57%).



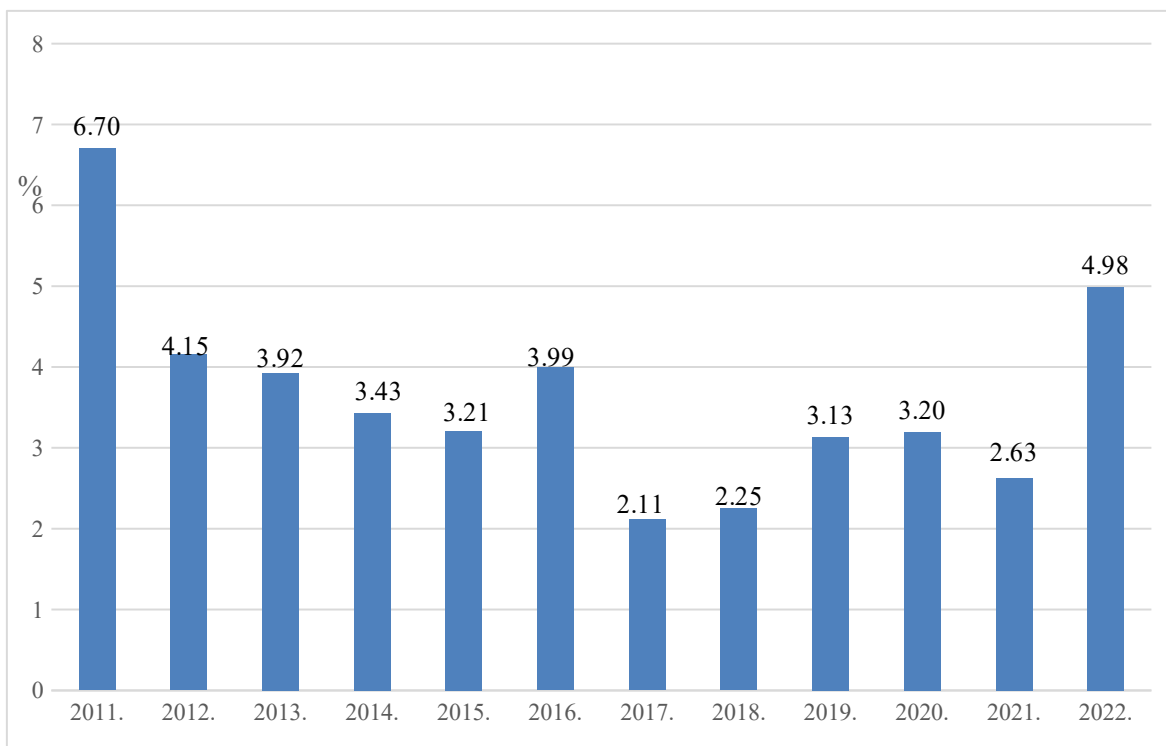
**Slika 9.** Udio visokorizičnih ispitanica prema kriteriju životne dobi (granična vrijednost 1:250) za Down sindrom u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

Na slici 10. prikazan je udio visokorizičnih ispitanica za trisomije 13 i 18 (Sindromi Patau i Edwards). Najviša vrijednost je zabilježena 2022. godine (1.25%).



**Slika 10.** Udio visokorizičnih ispitanica prema rezultatu kombiniranog testa probira za trisomije 13 i 18 (Sindromi Patau i Edwards) u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

Na slici 11. prikazan je udio visokorizičnih ispitanica prema rezultatu kombiniranog testasumarno za sve trisomije (13, 18, 21) s najvećom vrijednosti 2011. godine (6.70%).



**Slika 11.** Udio visokorizičnih ispitanica prema rezultatu kombiniranog testa probira sumarno za sve tri trisomije (sindromi Down, Edwards i Patau; trisomija 21, 13 i 18) u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split



**Tablica 1.** Kombinirani test u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

	Broj ispitanica niskog rizika za Down sidrom prema životnoj dobi, a visokog prema kombiniranom testu (granična vrijednost 1:250)	Broj ispitanica visokog rizika za Down sidrom prema životnoj dobi, a niskog prema kombiniranom testu (granična vrijednost 1:250)
2011.	28	112
2012.	28	199
2013.	24	209
2014.	30	229
2015.	21	204
2016.	16	223
2017.	6	227
2018.	9	213
2019.	11	178
2020.	10	163
2021.	5	148
2022.	13	105
Ukupno	201	2210

U Tablici 1. je prikazan broj ispitanica s visokim rizikom za Down sindrom prema izračunu kombiniranog testa probira kod kojih je rizik prema životnoj dobi bio manji od graničnog i onih visokog rizika za Down sindrom prema životnoj dobi, a niskog prema kombiniranom testu (granična vrijednost rizika 1:250) prema godinama. Rezimirajući rezultate kombinirani test je od *a priori* visokorizičnih prema životnoj dobi 2210 trudnicu kategorizirao u niskorizičnu skupinu, a među *a priori* niskorizičnim prema životnoj dobi

201 prepoznao kao visokorizičnu. Strogo matematički gledano na taj je način primjenom kombiniranog testa probira u Klinici u ispitivanom periodu izbjegnuto 2009 ranih amniocenteza.

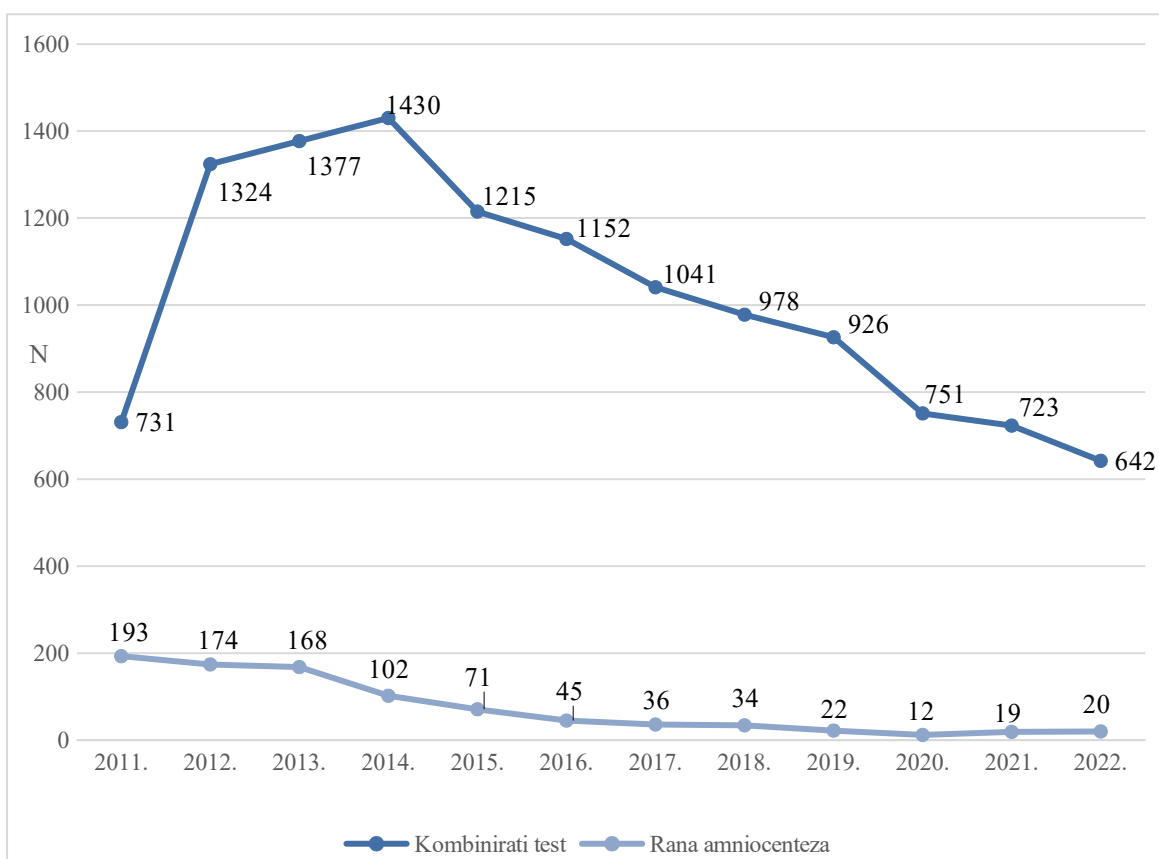
	Broj ranih amniocenteza	Broj kombiniranih testova	Omjer broja ranih amniocenteza i kombiniranih testova (%)
2011.	193	731	26.41
2012.	174	1324	13.14
2013.	168	1377	12.20
2014.	102	1430	7.13
2015.	71	1215	5.84
2016.	45	1152	3.91
2017.	36	1041	3.45
2018.	34	978	3.47
2019.	22	926	2.37
2020.	12	751	1.59
2021.	19	723	2.62
2022.	20	642	3.11
Ukupno	896	12290	/

**Tablica 2.** Broj kombiniranih testova i broj ranih amniocenteza u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

U Tablici 2. je prikazan broj kombiniranih testova i broj ranih amniocenteza u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split. Najveći broj ranih amniocenteza napravljen je 2011. godine, ukupno 193. Najveći broj kombiniranih testova napravljen je 2014.godine, ukupno

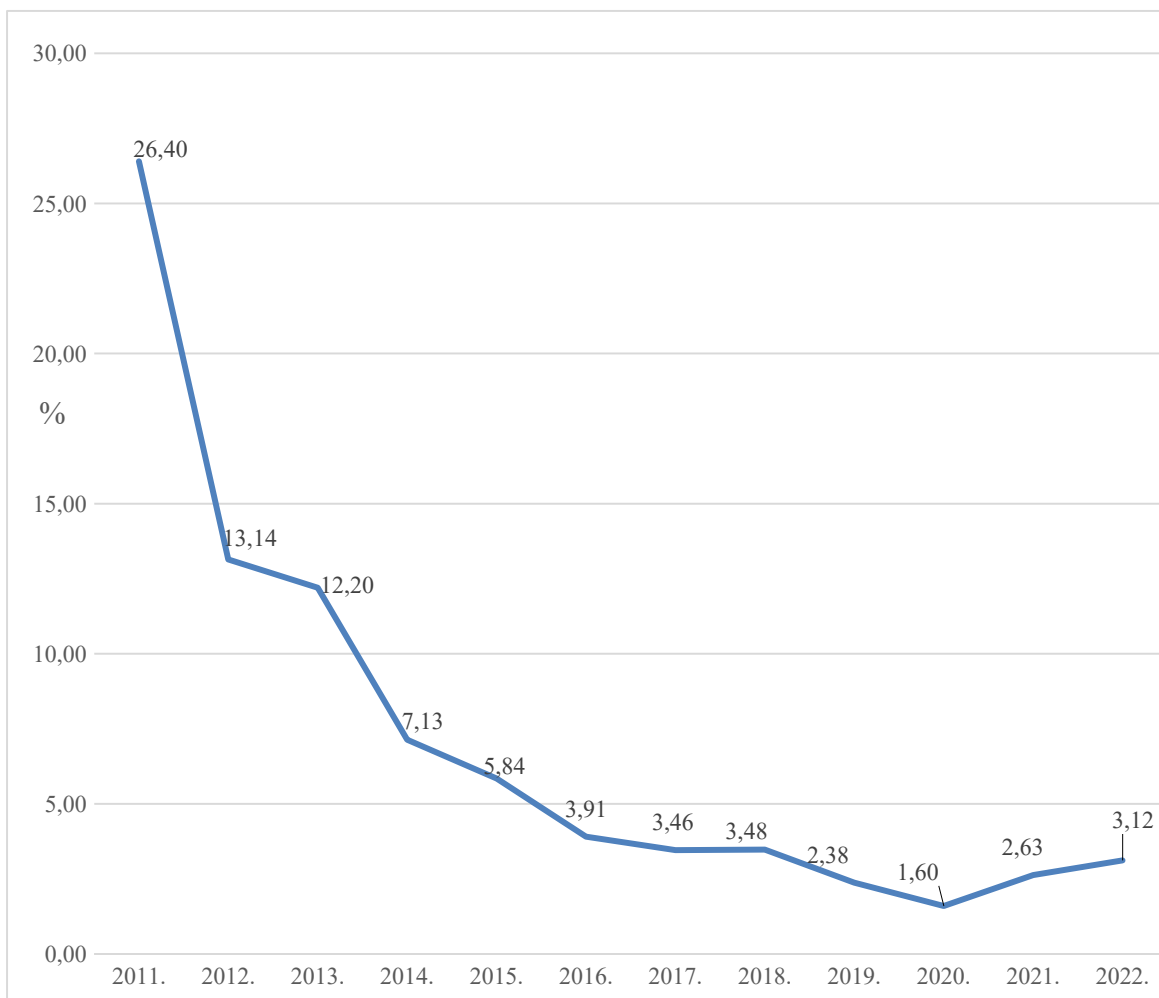
1430. Najveći omjer broja ranih amniocenteza i kombiniranih testova izražen u postocima bio je 2011. godine, a iznosi 26,41%, a najmanji bio je 2020. godine te iznosi 1.59%.

Na Slici 12. prikazan je broj kombiniranih testova i broj ranih amniocenteza u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split. Iz ovog prikaza moguće je uočiti početak pada broja kombiniranih testova i ranih amniocenteza 2014.godine. Najmanji broj kombiniranih testova napravljen je 2022. godine, ukupno 642, a najmanji broj ranih amniocenteza napravljen je 2020. godine, ukupno 12.



**Slika 12.** Broj kombiniranih testova i broj ranih amniocenteza u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

Na Slici 13. grafički je prikaz omjera broja ranih amniocenteza i kombiniranih testova u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split.



Slika 13. Omjer broja ranih amniocenteza i kombiniranih testova u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split

## 5. RASPRAVA

Kombinirani testovi probira prvog tromjesečja su zlatni standard prenatalnog traganja za kromosomopatije ploda. Brojna istraživanja su ukazala na prednost upotrebe kombiniranih biokemijskih biljega  $\beta$ -hCG i PAPP-a, kao i ultrazvučnih biljega nuhalne prozirnosti prilikom detekcije kromosomopatija ploda u prvom tromjesečju trudnoće (24). Upotreba kombiniranog testa probira nam omogućuje veću stopu detekcije kromosomopatija od ranije korištenih kriterija životne dobi odnosno biokemijskih testova probira drugog tromjesečja. Prednost kombiniranog testa probira je vrijeme izvedbe s rezultatom koji se dobije koncem prvog tromjesečja. Na taj način, ukoliko dobiveni rezultat bude pozitivan te potvrđen nekom od invazivnih metoda dijagnostike, postoji mogućnost za sigurniji i raniji prekid trudnoće (25, 26, 27). Primjena kombiniranog testa probira u Hrvatskoj započela je 2006. godine u Kliničkoj bolnici Sestre Milosrdnice u Zagrebu (28). Kombinirani test je u redoviti rad Klinike za ženske bolesti i porode KBC Split uveden 2011. godine. U promatranom dvanaestogodišnjem razdoblju (2011. – 2022.) kombiniranom testu je pristupilo 12290 trudnica.

U Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split mali je broj kombiniranih testova probira napravljen 2011. godine (731 kombinirani test probira; 5,9% od ukupnog broja kombiniranih testova). Razlog tome je što su u tom razdoblju velik postotak prenatalnog probira na kromosomopatije ploda činili ranije standardni biokemijski testovi probira. Najmanje kombiniranih testova probira provedeno je 2022. godine (642 kombinirana testa probira; 5,2% od ukupnog broja kombiniranih testova). To vjerojatno možemo pripisati povećanoj upotrebi NIPT-a (neinvazivno prenatalno testiranje).

U trenutku izvođenja kombiniranog testa trudnice koje su mlađe od 35 godina čine 77,27% od ukupnog broja trudnica kod kojih je napravljen kombinirani test probira na kromosomopatije ploda. 2015. godine provedeno je istraživanje u Kaliforniji prema kojem je 73,60% trudnica mlađih od 35 godina pristupilo kombiniranom testu probira (29). Time

se potvrđuje ujednačenost populacijskih rezultata u različitim djelovima svijeta i univerzalnost odnosa prema ovakvoj vrsti prenatalne dijagnostike.

Mnoga istraživanja su potvrdila da porastom životne dobi trudnice raste i rizik od rađanja djeteta s nekom od kromosopatija. Starije trudnice iz tog razloga imaju veću prosječnu vrijednost rizika od Downova sindroma (trisomija 21) po rezultatima kombiniranog testa probira i po životnoj dobi (30). To su pokazali i rezultati u ovom istraživanju. Probirom prema životnoj dobi trudnice može se otkriti svega 30% slučajeva trisomije 21. Ostalih 70% djece s Downovim sindromom rađaju majke koje su mlađe od 35 godina te koje su niskorizične za kromosopatije ploda (31). Zbog toga je veoma važna uloga kombiniranog testa koji unutar populacije niskorizičnih prema životnoj dobi izdvaja skupinu sa stvarno povećanim rizikom od kromosopatija ploda. U istraživanju je 2210 trudnica imalo visok rizik za Downov sindrom prema životnoj dobi, a nizak rizik prema kombiniranom testu probira, dok je 201 trudnica imala nizak rizik za Downov sindrom prema životnoj dobi, a visok prema kombiniranom testu. Rezultatima probira kombiniranim testom izbjegnuta je invazivna prenatalna dijagnostika kod 2210 trudnica starije životne dobi sa svim komplikacijama koje zahvat nosi. Deset je puta manje (N=201) trudnica kod kojih je kombinirani test sugerirao RACZ usprkos *a priori* niskom riziku temeljem životne dobi. Sumarno, primjenom kombiniranog testa prevenirano je 2009 RACZ. Uz očekivanu učestalost spontanog pobačaja kao komplikacije zahvata koju literatura procjenjuje od 0,5-1%, strategijom probira kombiniranim testom u KBC Split je u ispitivanom razdoblju izbjegnuto 10 do 20 spontanijih pobačaja vjerojatno zdravih plodova.

Broj kombiniranih testova u Klinici je dosegao vrhunac 2014. godine (N=1430). Nakon 2015. godine broj opada pa su 2022. evidentirana samo 642 testiranja. Ovakvo smanjenje je vjerojatno posljedica sve učestalije primjene NIPT-a (32). Kako registri NIPT testiranja ne postoje, a više je proizvođača odnosno distributera testova, nije moguće sa sigurnošću potvrditi iznesenu pretpostavku. Da smanjenje broja kombiniranih testova nije praćeno porastom alternativnih načina probira, bilo bi logično očekivati porast broja zahvata invazivne prenatalne dijagnostike. U splitskom slučaju i suprotno tome uočava se smanjenje broja RACZ s početkom iste godine kada i pad broja kombiniranih testova, što

slijedi i slična dinamika smanjenja. Konačan je rezultat deset puta manje invazivnih zahvata u zadnjoj godini u usporedbi s prvom godinom ispitivanog razdoblja. Prosječan godišnji broj porođaja u Klinici je oko 4000, što iznosi oko 11% porođaja u Republici Hrvatskoj. Klinika u Splitu je uz iznimke s malom frekvencijom i jedino mjesto gdje se u regiji koju pokriva provodi testiranje kombiniranim testom. Uz smanjenje broj kombiniranih testova (2015. – 2022.) za 55% (1430 vs. 642), što iznosi 788, može se pretpostaviti da je u Republici Hrvatskoj 2022. godine provedeno oko 8600 testiranja NIPT-om. Uz sve statističke, populacijske i kliničke prednosti NIPT-a pred kombiniranim testom, mora se istaknuti kako su nemalu ekonomsku cijenu razlike platile same trudnice. Naime, u Hrvatskoj testiranje metodama NIPT-a nikome nije odobreno preko Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO). U literaturi se pokušava procijeniti trošak NIPT-a kao međukoraka između kombiniranog testa i postupaka invazivne prenatalne dijagnostike (33, 34). U visokorizičnim trudnicama prema nalazu kombiniranog testa se nudi besplatan NIPT probir i samo one s potvrđenim visokim rizikom idu na neki od invazivnih testova povrde dijagnoze. Na taj se način kombinira najbolje: a) niža cijena kombiniranog testa s relativno visokom osjetljivošću (oko 90%), ali niskom specifičnošću (oko 50%) i b) visoka osjetljivost (oko 99%) uz visoku specifičnost (oko 99%) NIPT-a. Posebno je važno istaknuti kako je pozitivna prediktivna vrijednost NIPT-a 20 puta veća od kombiniranog testa (82% vs. 4%) uz izjednačenu negativnu prediktivnu vrijednost od 99% (35, 36). Za razliku od kombiniranog testa koji je uspješniji u niskorizičnim skupinama trudnica, NIPT navedene karakteristike zadržava neovisno o sastavu populacije. Iz tog je razloga od ranije poznato kako komparativno dobiva na prednosti sa starosti ispitivane populacije. Sekundarni probir NIPT-om tek svaku petnaestu trudnicu visokog rizika prema rezultatu kombiniranog testa upućuje na invazivnu prenatalnu dijagnostiku. Time petnaest puta smanjuje očekivani udio spontanih pobačaja kroz komplikacije zahvata uz jednaku uspješnost u dijagnosticiranju Down sindroma. Iako je teško u konfrontaciji ekonomske i medicinske cijene tražiti optimalna rješenja, nadamo se da će rezultati ovog rada doprinijeti konačnom izračunu optimalnog modela za Republiku Hrvatsku i na taj način doprinijeti u razvoju prenatalne zaštite.

## 6. ZAKLJUČAK

1. Kombinirani test probira na kromosomopatije u promatranom razdoblju prihvatilo je 21.5% trudnica.
2. Kombinirani test probira na kromosomopatije u promatranom razdoblju češće se provodio kod trudnica mlađih od 35 godina.
3. Broj visokorizičnih trudnica za trisomiju 21 po životnoj dobi značajno je veći od broja visokorizičnih po rezultatima kombiniranog testa.
4. Kombiniranim testom moguće je iz skupine niskorizičnih trudnica za trisomiju 21 prema kriteriju životne dobi (mlađe od 36 godina) uspješno detektirati visokorizične koje osnovnim probirom po životnoj dobi inače ne bi bile otkrivene.
5. Broj provedenih kombiniranih testova probira od 2015. godine postepeno se smanjuje.
6. Uvođenje kombiniranog testa značajnije je smanjio broj postupaka u visokorizičnoj skupini trudnica prema životnoj dobi, nego što je indicirao istih postupaka u niskorizičnoj skupini trudnica prema istom kriteriju.



## 7. LITERATURA

1. Jakus, D. Kombinirani test probira na kromosomopatije ploda u KBC Split. Diplomski rad. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2018.
2. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of firsttrimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(3):221-6.
3. Vukorepa, J. Rana amniocenteza u KBC Split. Preddiplomski rad. Split. Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija; 2023.
4. Kauf, L. (2021.) Primjena mikročipova u otkrivanju genetskih uzroka spontanih gubitaka trudnoća. Diplomski rad. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet.
5. Kavelj M. Invazivna antenatalna dijagnostika kromosomopatija u Splitskom rodilištu. Diplomski rad. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2010.
6. Cuckle HS. Principles of screening. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* 2004; 6: 21-5.
7. Maxim LD, Niebo R, Utell MJ. Screening tests: a review with examples. *Inhal Toxicol.* 2014;26(13):811-28.
8. Roje D. Ultrazvučni probir kromosomopatija; samostalno ili u kombinaciji? U: Kupešić S, Stanojević M, Habek D, ur. Odabrana poglavlja iz ultrazvuka u ginekologiji i perinatologiji 2. Varaždinske toplice: Tonimir; 2006, str. 138–45.
9. Hrvatsko društvo za perinatalnu medicinu Hrvatskog liječničkog zbora. Nacionalna stručna preporuka za prenatalni probir i dijagnostiku kromosomopatija. *Gynaecol Perinatol.* 2010;19(2):119-26.
10. Sørensen S, Momsen G, Sundberg K, Friis-hansen L, Jørgensen FS. First-trimester risk calculation for trisomy 13, 18, and 21: comparison of the screening efficiency

- between 2 locally developed programs and commercial software. *Clin Chem.* 2011;57(7):1023-31.
11. Nicolaides KH. First trimester diagnosis of chromosomal defects. U: Nicolaides KH. The 11–13+6 weeks scan. London: Fetal Medicine Foundation; 2004. str. 7-45.
  12. Stipoljev F, Vičić A. Prednosti i ograničenja invazivne prenatalne dijagnostike. *Paediatr Croat.* 2015;59:130-7.
  13. Snijders R, Nicolaides KH. First trimester diagnosis of chromosomal defects. U: Nicolaides KH. The 11 – 13 +6 weeks scan. London: Fetal Medicine Foundation; 2004, str. 7–42.
  14. Singer Z, Podobnik M. Nasljedne bolesti i trudnoća (genetika reprodukcije). U: Delmiš J, Orešković S i sur. *Fetalna medicina i opstetricija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 85- 95.
  15. Coppedè F. Risk factors for Down syndrome. *Arch Toxicol.* 2016;90(12):2917-2929.
  16. Robinson WP, Mcfadden DE, Stephenson MD. The origin of abnormalities in recurrent aneuploidy/polyploidy. *Am J Hum Genet.* 2001;69(6):1245-54.
  17. Huderer-Đurić K, Suchanek E. Biokemijski probir sindroma Down u trudnoći. U: Kurjak A, Stavljančić- Rukavina A, Pavelić K. *Prenatalna dijagnostika i terapija.* Varaždinske toplice: Tonimir; 2000. str. 187-202.
  18. Shiefa S, Amargandhi M, Bhupendra J, Moulali S, Kristine T. First Trimester Maternal Serum Screening Using Biochemical Markers PAPP-A and Free  $\beta$ -hCG for Down Syndrome, Patau Syndrome and Edward Syndrome. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28(1):3-12.
  19. Tørring N. First trimester combined screening - focus on early biochemistry. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016;76(6):435-47.
  20. Alldred SK, Deeks JJ, Guo B, Neilson JP, Alfirevic Z. Second trimester serum tests for Down's Syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(6):CD009925.
  21. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen.* 1997;4(4):181-246.

22. Sonek J, Nicolaides K. Additional first-trimester ultrasound markers. *Clin Lab Med.* 2010;30(3):573-92.
23. Kurjak A. Ultrazvučna prenatalna dijagnostika. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelimš J i sur. *Porodništvo.* Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 157-168.
24. Scharf A. First trimester screening with biochemical markers and ultrasound in relation to non-invasive prenatal testing (NIPT). *J Perinat Med.* 2021
25. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, McGillivray G. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48:256-68.
26. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn.* 1997;17:821-9.
27. Spencer K, Spencer CE, Power M, Moakes A, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. *Br J Obstet Gynecol.* 2000;107:1271-5.
28. Tišlarić-Medenjak D, Košec V, Kos M, Latin V, Harni V, Lovrić B i sur. Kombinirani ultrazvučno-biokemijski probir fetalnih aneuploidija od 10. – 14. tjedna trudnoće: Prvi rezultati primjene testa u Hrvatskoj. *Gynaecol Perinatol.* 2008;17(4):195-200.
29. Tišlarić-Medenjak D, Košec V, Kos M, Latin V, Harni V, Lovrić B i sur. Kombinirani ultrazvučno-biokemijski probir fetalnih aneuploidija od 10. – 14. tjedna trudnoće: Prvi rezultati primjene testa u Hrvatskoj. *Gynaecol Perinatol.* 2008;17(4):195-200.
30. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol.* 1981;58(3):282-5.

31. Stipoljev F, Vičić A. Prednosti i ograničenja invazivne prenatalne dijagnostike. *Paediatr Croat.* 2015;59:130-7.
32. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45:249-66.
33. Bardi F, Kagan KO, Bilardo CM. First-trimester screening strategies: A balance between costs, efficiency and diagnostic yield. *Prenat Diagn.* 2023;43(7):865-72.
34. Bakkeren IM, Kater-Kuipers A, Bunnik EM, Go ATJI, Tibben A, de Beaufort ID, i sur. Implementing non-invasive prenatal testing (NIPT) in the Netherlands: An interview study exploring opinions about and experiences with societal pressure, reimbursement, and an expanding scope. *J Genet Couns.* 2020;29(1):112-21.
35. Park SY, Jang IA, Lee MA, Kim YJ, Chun SH, Park MH. Screening for chromosomal abnormalities using combined test in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol Sci.* 2016;59(5):357-66.
36. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, Clarke A, i sur. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6(1):e010002.

## **8. ŽIVOTOPIS**

### **Osobni podaci**

Ime: Jelena

Prezime: Rašić

Adresa: Stara cesta 14, Duga Resa

E-mail: [rasicjelena4@gmail.com](mailto:rasicjelena4@gmail.com)

Datum rođenja: 1. kolovoza 1989.

Mjesto rođenja: Karlovac

Država rođenja: Hrvatska

### **Obrazovanje**

1996.-2004. OŠ Ivan Goran Kovačić, Duga Resa

2004.-2008. Škola za primalje, Zagreb

2020.-2023. Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Prijediplomski studij  
Primaljstvo

### **Stručno usavršavanje**

2023. Tečaj reanimacije

### **Dodatne informacije**

Poznavanje rada na računalu u MS Office

Poznavanje engleskog jezika