

PRENATALNA DIJAGNOSTIKA

Dragan Lončar i Slavica Lončar***

Ni jedan drugi period života nije tako bogat, ne samo telesnim već i emocionalnim promenama kao što je to trudnoća. Sam nastanak novog života podjednako je uzbudljiv, ne samo za buduće roditelje već i za lekara koji će pratiti i nadgledati razvitak i rast novog bića sve do njegovog rođenja nakon 40 nedelja trudnoće. Mnogobrojna su pitanja, strepnje i strahovi koji se tokom ovog istovremeno dugog i kratkog perioda ponovo i ponovo stvaraju. Ipak je umirujuća istina da trudnoća nikada nije bila tako sigurna. Nikad ranije u istoriji akušerstva bebe nisu imale toliko izgleda da se rode žive i zdrave. Nepotrebni strahovi mogu učiniti trudnoću uznemirujućim događajem. Upravo zato, trudnicu treba savetovati i edukovati, predočiti joj mogućnosti savremene prenatalne medicine, usmeriti da pravilnim odabirom najcelishodnije reši sopstavne dileme. Cilj ovog rada bio je da svojim sadržajem pomogne kako trudnici tako i ordinirajućem lekaru u pronalaženju ispravnih postupaka u svakom pojedinačnom slučaju. *Acta Medica Medianae 2008; 47(2):58-66.*

Cljučne reči : *prenatalna medicina, amniocenteza, ultrasonografija*

GAK KC Kragujevac*
Dom zdravlja Kragujevac**

Kontakt: Dragan Lončar
Zmaj Jovina 2-24 34000 Kragujevac
dloncar@ptt.yu; tel: +381646168999

Uvod

Prenatalna dijagnostika obuhvata dijagnostičke metode kojima se dokazuju ili isključuju hromozomske anomalije, veliki broj urođenih metaboličkih poremećaja i X - vezane nasledne bolesti, rascepi kičme (spina bifida) i niz drugih morfoloških abnormalnosti fetusa. Urođene anomalije javljaju se kod 3-5% svih novorođenčadi. Pri tome u pitanju može biti poremećaj jednog jedinog gena ili više gena i/ili činilaca okoline (multifaktorijski događaj). Najveći broj urođenih poremećaja nastaje nezavisno od starosti roditelja. Tek kada su u pitanju hromozomske anomalije (trisomija 21-Downov sindrom) sa majčinom starošću raste rizik pojave oboljenja. Ukupan rizik za spontano javljanje trizomije 21 procenjuje se na 1:650 do 1:700 porođaja. Pri tome, ova učestalost veoma varira i zavisi od godina majke oscilira između 1:40 i 1:2000. Tako trudnica u dobu od 31 godine nosi rizik nastanka Downovog sindroma koji se procenjuje na 1:800, dok ovaj rizik u dobu od 35 godina iznosi 1:400. Upravo iz ovog razloga se amniocenteza i hromozomska analiza u mnogim zemljama savetuju trudnicama već nakon 35 godine života. Vrlo retko, sa porastom starosti oca (nakon 42. godine života) uočavaju se tačkaste mutacije (promene jediničnih gena) (1). Najznačajniji

neinvazivni test koji se koristi u okviru prenatalne dijagnostike je kombinovani skrining ("combined test"), predstavljen od strane "Fetal medicine Foundation" (prof. Kypros Nicolaides), London, a koji je od 2007. godine obavezan (uz pristanak trudnice) u svim zemljama Evropske Unije. Ovaj test se zasniva na kombinaciji ultrazvučnog screeninga - određivanja "ultrazvučnih markera", a pre svega debljine nugalnog nabora i određivanja krvnih parametara - PAPP-A i "free" β hCG, nakon čega se određuje stepen rizika za nastanak sindroma Down u aktuelnoj trudnoći. Prema rezultatu kombinovanog screeninga, trudnice se svrstavaju u grupe sa niskim, srednjim i visokim rizikom. Podela rizika znači sledeće: iz grupe sa visokim rizikom roditelje se 82% dece s trizomijom 21 (T21), iz grupe sa srednjim rizikom roditelje se 16% dece s T21 i iz grupe sa niskim rizikom roditelje se 2% od dece s T21. Otuda se svim trudnicama koje spadaju u grupu sa visokim rizikom savetuje kariotipizacija - biopsija horionskih resica (CVS) ili punkcija plodove vode i određivanje fetalnog kariotipa, odnosno broja i izgleda hromozoma bebe. Kariotipizacija se savetuje i svim trudnicama iz druge dve grupe kod kojih kombinovani test pokaže rizik > 1:300 (1:250 u GAK KC Kragujevac) ili je neki od ultrazvučnih markera pozitivan. Kariotipizacija - hromozomska analiza embriona, odnosno fetusa, moguća je postupcima kao što su biopsija horionskih resica (11-14. nedelje trudnoće) i amniocenteza (16-18. nedelja trudnoće). Najznačajniji rizici ovih zahvata su spontani pobačaj usled zahvata, čiji se rizik procenjuje na 1-2% kod biopsije horionskih resica i 0.3-1% kod amniocenteze (2). Povreda embriona, odnosno

fetusa, kod ovih zahvata praktično se više ne viđa. Kod amniocenteze se dodatno iz plodove vode mogu određivati nivoi AFP i acetilholinesteraze (enzim nervnog sistema) koji mogu ukazivati na defekte neuralne cevi (spina bifida).

Indikacije za invazivnu prenatalnu dijagnostiku:

- starost majke > 35 (37) godina
- starost oca > 42 (45) godine,
- hromozomopatije u porodici,
- abnormalnosti hromozoma kod prethodno rođenog deteta ili kod roditelja,
- prethodno rođena deca s višestrukim malformacijama,
- abnormalnosti otkrivene ultrazvukom,
- pozitivan kombinovani test i
- druge indikacije.

Amniocenteza je zahvat kojim se pod kontrolom ultrazvučne sonde iglom ulazi kroz trbuh majke u matericu i aspirira plodova voda za dalju analizu. Pre same punkcije vrši se detaljan ultrazvučni pregled, prilikom kojeg se određuje položaj bebe, kao i posteljice, kako bi se izbegla nepreciznost zahvata, ali i povreda fetusa. Plodova voda je tečnost u kojoj se nalazi fetus, pa prema tome sadrži oljuštene ćelije kože i organa fetusa. Za analizu fetalnih ćelija potrebno je oko 15 - 20 ml plodove vode, a kultivacija fetalnih ćelija i kariotipizacija (pregled fetalnih hromozoma) traje oko 3 nedelje. Amniocenteza omogućava ne samo određivanje broja i izgleda hromozoma, kao i određivanje fetalnog pola već je i analiza koja se koristi kod nekih drugih specijalnih pitanja u trudnoći, naročito kod određivanja zrelosti deteta ili količine bilirubina u plodovoj vodi kod Rh nepodudarnosti (3). Slično amniocentezi izvode se kordocenteza - punkcija umbilikalne (pupčane) vene i kardiocenteza - uzimanje krvi iz leve komore fetalnog srca. Kod kordocenteze punktira se najmanje 1 cm od mesta na kojem se pupčana vrpca odvaja od posteljice i aspirira mala količina krvi iz pupčane vene. Ovi izuzetno zahtevni postupci praktikuju se samo kod specijalnih pitanja u trudnoći kao što su nasledne hemoglobinopatije, fetalne infekcije, intrauterina transfuzija krvi kod fetalne anemije, imunološke bolesti, a kod naslednih bolesti samo ukoliko ne uspe kultura plodove vode, odnosno kod mozaicizma. Rizici kod ovih zahvata obuhvataju spontani pobačaj, pre-vremeni porođaj, krvarenje i infekcije, a javljaju se u 1 - 2% punkcija.

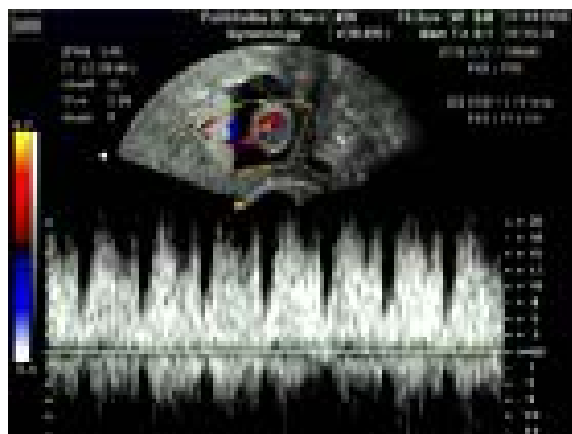
Preporučuje se da sve invazivne metode prenatalne dijagnostike treba obavljati tek nakon genetičkog savetovanja kada se trudnica mora upozoriti na moguće rizike ovih zahvata: krvarenje, infekciju i mogućnost spontanog pobačaja koja iznosi od 0.5 - 2%. Invazivna prenatalna dijagnostika ima svoje mesto u antenatalnoj zaštiti trudnice samo i ukoliko rizik hromozomopatije prevazilazi rizik od komplikacija samog zahvata. Indikacije za prenatalnu dijagnostiku: Analiza horionskih resica (biopsija horionskih resica ili aspiracija horionskih resica - chorion villi sampling CVS) je najstarija invazivna metoda prenatalne dijagnostike koja se primenjuje između 11 i 12. nedelje trudnoće. Kod ovog postupka se tankim kateterom unešenim u

matericu kroz vaginu (transcervikalni pristup) ili preko trbuha (transabdominalni put), uz ultrazvučno navođenje, aspirira deo posteljičnog tkiva (horion) za analizu. Horionske resice su prstoliki izdanci posteljičinog tkiva koji su genetski identični fetusu, a razvijaju se veoma rano u trudnoći, tako da je njihova analiza moguća pre analize plodove vode. Kultivacijom horionskih ćelija metodom direktne kariotipizacije, iz aspiriranog tkiva nalaz se dobija za svega tri dana. Ovom metodom se izvrsno dijagnostikuju nasledne metaboličke greške pri čemu se dijagnostikuje ili nedostatak ili nedovoljna funkcija nekog enzima. Tipični poremećaji koji se mogu ovom metodom dijagnostikovati su cistična fibroza, hemofilija, talasemija i druge hemoglobinopatije, Hungtinova korea i mišićne distrofije.

Ključno pitanje koje se postavlja pred lekara koji prati trudnoću jeste u kojoj meri je aktuelna trudnoća opterećena rizikom hromozomopatije - poremećaja broja i strukture hromozoma fetusa, pre svega trizomije 21,18,13, triploidija, Turnerov i Klinefelterov sindrom. Ukoliko se rizik trizomije procenjuje samo na osnovu starosti trudnice (>35godina) i preporučuje punkcija plodove vode sa hromozomskom analizom, dijagnostikuje se svega oko 30% svih mogućih trizomija. Uvođenjem 3D mini anomaly scana u 12. nedelji trudnoće i procenom ultrazvučnih markera hromozomopatija: nualnog nabora, nosne kosti, maksilarnog jezgra, protoka kroz ductus venosus i prisustvo trikuspidalne regurgitacije, trudnoću je sa visokom tačnošću od 90% i delom od 5% lažno pozitivnih rezultata moguće svrstati u grupu s niskim, srednjim ili visokim rizikom. Podela rizika znači sledeće: iz grupe s visokim rizikom rodiće se 82% dece sa trizomijom 21 (T21), iz grupe sa srednjim rizikom rodiće se 16% dece sa T21 i iz grupe sa niskim rizikom rodiće se 2% od dece sa T21. Otuda se svim trudnicama koje spadaju u grupu sa visokim rizikom savetuje kariotipizacija - biopsija horionskih resica (CVS) ili punkcija plodove vode i određivanje fetalnog kariotipa, odnosno broja i izgleda hromozoma bebe. Ukoliko trudnica spada u grupu sa niskim ili srednjim rizikom, radi poboljšanja sigurnosti u dijagnostici hromozomopatija savetuje se obavljanje kombinovanog skrininga. Ovaj test se zasniva na kombinaciji ultrazvučnog screeninga - određivanja "ultrazvučnih markera", a pre svega debljine nualnog nabora i određivanja krvnih parametara - PAPP-A i "free" β hCG, na osnovu čega se određuje stepen rizika za nastanak sindroma Down u aktuelnoj trudnoći. Kariotipizacija se savetuje i svim trudnicama iz ove dve grupe kod kojih kombinovani skrining pokaže rizik > 1:250 ili je neki od ultrazvučnih markera pozitivan. Tačnost kombinovanog skrininga (PAPP-A, free β hCG, nualni nabor, nosna kost) procenjuje se na 95% uz 5% lažno pozitivnih rezultata. Triple test se pojavio znatno ranije od kombinovanog testa, a omogućava upoređivanje određenih parametara u krvi trudnice (alfa-fetoprotein, β -hCG i estriol) i njene starosti sa standardnim krivuljama, kao i procenu individualnog rizika za Downov sindrom (trizomija 21 ili mongoloidizam). Tačnost samog testa se procenjuje na 65%. Test se izvodi nešto

kasnije, uobičajeno između 15-18. nedelje trudnoće. Ako je ovaj test pozitivan ili u slučaju trudnica iz visokorizične grupe, planira se punkcija plodove vode (amniocenteza) i određivanje fetalnog kariotipa, odnosno broja i izgleda hromozoma bebe. Osetljivost Triple testa za druge poremećaje broja hromozoma je nešto niža i iznosi oko 50%. Double test (alfa-fetoprotein, free β -hCG) je nešto osetljiviji od Triple testa: ovim testom uspeva se otkriti i 70% dece sa naslednim bolestima, uz 5% lažno pozitivnih rezultata. Ovde se mora naglasiti da procena rizika trizomije, u zavisnosti od starosti ili procena rezultata Triple- / Double testa, daje samo procenu individualnog rizika. Negativan Triple ili Double test, nažalost ne daje potpunu garanciju da je dete zdravo (još uvek ostaje neotkriven 1 slučaj trizomije od 1.000 rađenih testova). Kod sumnjivih rezultata testa - ako je individualni rizik javljanja trizomije 1:200 (u nekim zemljama 1:300), kod nas 1:250, preporučuje se genetičko savetovanje i preduzimaju se invazivne metode prenatalne dijagnostike. Samo serumski markeri (Triple- / Double test) nisu visoko osetljivi u otkrivanju naslednih bolesti i uvek se primenjuju zajedno sa ultrazvučnom dijagnostikom. Najveće greške testa nastaju kod trudnica starijih od 35 godina. U ovom životnom dobu je nivo AFP prirodno smanjen, a nivo slobodnog β -hCG povišen, zbog čega je Double test najčešće pozitivan. Iz istog razloga, iako su ovi testovi korisni za sve trudnice, u visoko-rizičnoj grupi trudnica starnog doba iznad 35 godina nisu više pouzdani. Najpoznatija i najstarija metoda koja se koristi u okviru prenatalne dijagnostike je ultrazvučni screening. Ultrazvučnim pregledom uobičajeno se meri fetalna dužina, promeri glavice, trbuha, butne kosti i na taj način prati rast i razvoj fetusa. U okviru antenatalne zaštite - praćenja rasta i razvitka još nerođenog deteta u većini evropskih zemalja standardno se preporučuje da se urade tri ultrazvučna pregleda: između 9-12. nedelje, zatim 19-22. nedelje kao i 29-32. nedelje (4). Kod bilo kakvih nepravilnosti ili kod pojave komplikacija u trudnoći dodatni ultrazvučni pregled pruža dodatnu sigurnost kako trudnici, tako i ginekologu koji prati trudnoću. U traganju za specifičnim ranim ultrazvučnim znacima - markerima koji bi mogli ukazivati na povećani rizik od naslednih ili stečenih poremećaja - hromozomopatija fetusa, naučna istraživanja potvrđuju izuzetnu vrednost ultrazvučnog nalaza nuhalnog nabora (nuchal translucency). Nuhalni nabor označava ultrazvučni nalaz nakupljanja tečnosti (limfe) između kože i potkožne fascije u predelu vrata ili vrata i leđa embriona, koji se otkriva ultrazvučnim pregledom između 11-14. nedelje trudnoće, odnosno kada je udaljenost teme trtica (CRL) između 45-84 mm. Uobičajeno se toleriše debljina nabora manja od 99. percentila za CRL. Mnogobrojne studije pokazuju povezanost nalaza ovog ultrazvučnog markera (nuhalni nabor > 3 mm) sa tačno određenim hromozomskim aberacijama, a pre svega sa aneuploidijom i Downovim sindromom. Povezanost ovog nalaza s Downovim sindromom je u toj meri značajna da većina autora koji proučavaju ovaj

fenomen svrstavaju ultrazvučni nalaz vratnog nabora u screening postupke za Downov sindrom. U najvećoj od ovih studija (King's group) u preko 96000 trudnoća (22 perinatalna centra, 306 ginekologa) ovaj ultrazvučni nalaz je otkriven kod 82% fetusa s Downovim sindromom (učestalost lažno pozitivnih rezultata: 8.3%). Osim povezanosti s hromozomskim aberacijama, nalaz vratnog nabora je takođe marker za druge genetske sindrome, pri čemu se najčešće radi o srčanim anomalijama. Ukoliko se uz merenje nuhalnog nabora istovremeno radi i double test, u ovom ranom stadijumu trudnoće moguće je otkriti gotovo 90% svih naslednih bolesti. Od 1997. godine, tehnika merenja nuhalnog nabora u 12. nedelji trudnoće primenjuje se kod svih trudnica u Velikoj Britaniji, a od 1998. godine ova procedura je obavezna u Austriji i Sloveniji. Ultrazvučni pregled u vremenu između 11-14. nedelje trudnoće u novije vreme uključuje i prikaz, kao i merenje nosne kosti i maksilarnog jezgra, kao i dopplerski prikaz protoka kroz ductus venosus, kao i prisustvo trikuspidalne regurgitacije. U ovo vreme nosna kost se ne može prikazati kod 60 - 70% fetusa s trizomijom 21, kao i kod 2% hromozomski normalnih fetusa. Slična je priča i sa maksilarnim jezgrom, čija se hipoplazija ("short maxilla") nalazi kod 25% fetusa s trizomijom 21.



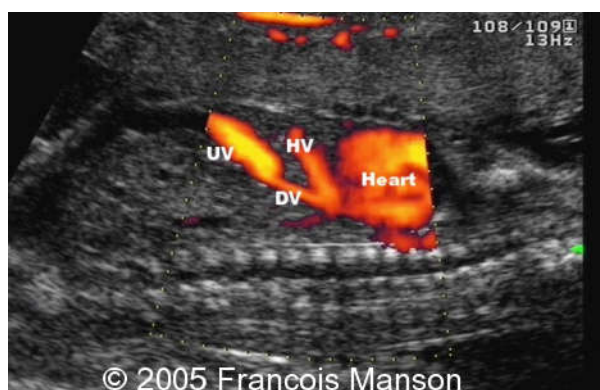
Slika 1. Color Doppler

Pri pregledu color Dopplerom između 11-14. nedelje trudnoće se u oko 80% fetusa sa trizomijom 21 otkriva "zero flow" ili "reverse flow" tokom atrijumske kontrakcije u ductusu venosusu (Slika 1). Ductus venosus je krvni sud koji povezuje pupčanu venu i desnu pretkomoru fetalnog srca, a u slučaju trizomije, najverovatnije zbog pratećih srčanih mana se tokom kontrakcije pretkomore protok kroz ovaj krvni sud ne registruje ili je negativan. Otuda je pregled protoka kroz ductus venosus tehnikom color Dopplera, uz opisane "soft markere" sastavni deo svakog ozbiljnijeg screeninga za ultrazvučnim markerima hromozomopatija. U otkrivanju fetalnih strukturnih malformacija pažljivo se ispituje i prati morfologija - izgled fetusa i pojedinih fetalnih organa, pri čemu je najidealnije vreme za morfološko ispitivanje fetusa oko 22. nedelje trudnoće (20-24. nedelja u GAK KC

Kragujevac). U ovo vreme vidljivi su svi vitalni organi, a njihova veličina dopušta preciznu procenu izgleda i eventualnih odstupanja. Doppler-sonografija (popularno color-Doppler) je ultrazvučna metoda koja koristeći Dopplerov efekat omogućava prikaz promena u brzini protoka krvi kroz krvne sudove nekog organa. Pod Dopplerovim efektom podrazumevamo promenu visine frekvence zvučnog talasa (konstantne frekvencije) ako se izvor zvuka kreće u odnosu na posmatrača ili posmatrač u odnosu na izvor zvuka. Praktično se koristi promena frekvencije ultrazvučnih talasa koja nastaje usled njihovog odbijanja od krvnih ćelija koje se kreću. I dok se svetski naučnici još uvek dvoume o značaju ovog metoda u smislu screening postupka u ginekologiji (npr. rano otkriće raka jajnika) - u akušerstvu postoje sasvim jasne indikacije za potrebu ovakvog pregleda tokom trudnoće.

Indikacije za color Doppler u trudnoći:

- hipertenzija (preeklampsija/eklampsija) u sadašnjoj ili prethodnim trudnoćama,
- sumnja na zastoj rasta deteta u sadašnjoj trudnoći,
- niska porođajna težina deteta u prethodnim trudnoćama,
- intrauterusna smrt deteta u prethodnim trudnoćama,
- abnormalnosti u srčanoj frekvenciji deteta,
- višeploidne trudnoće s diskordantnim rastom,
- sumnja na anomalije srca ili kardiovaskularnog sistema kod deteta.



Slika 2.

Ductus venozus - Nuhalni nabor

UV=umbilicalna vena, DV= ductus venosus

i HV=hepatična vena Normalan nalaz



Slika 3.

Tačna procena gestacijske starosti je jedan od najznačajnijih doprinosa ultrazvučne tehnike u akušerskoj praksi (5). Pri tome najvažnija merenja obuhvataju određivanje dužine embriona od temena do trtice - CRL (crown-rump length), Tabela 1 određivanje udaljenosti temenih kostiju - BPD (biparietal diameter), Tabela 2 kao i merenje dužine butne kosti - FL (femur length), Tabela 4. Od tri navedena parametra, određivanje dužine embriona je merenje koje najpreciznije pretpostavlja termin porođaja.

Tabela 1. CRL: crown-rump length, * dužina teme trtica *(Robinson and Fleming, 1975)

CRL (mm)	GD: gestacijsko doba			greška (±2 sigma)
	nedelje	dani	ukupno	
4	6	0	6.0	
6	6	3	6.4	
8	6	6	6.8	
10	7	1	7.2	
12	7	4	7.5	
14	8	0	8.0	4.7 dana
16	8	2	8.3	
18	8	4	8.5	
20	8	5	8.8	
22	9	0	9.0	
24	9	2	9.3	
26	9	3	9.5	
28	9	5	9.7	
30	9	6	9.9	
32	10	1	10.1	
34	10	2	10.3	4.7 dana
36	10	3	10.5	
38	10	5	10.7	
40	11	0	10.9	
42	11	1	11.1	
44	11	2	11.3	
46	11	3	11.4	
48	11	4	11.6	
50	11	5	11.8	
52	11	6	11.9	4.7 dana
54	12	1	12.1	
56	12	2	12.2	
58	12	3	12.4	
60	12	4	12.5	
62	12	5	12.7	
64	12	6	12.8	
66	13	0	12.9	4.7 dana
68	13	1	13.3	
70	13	2	13.4	
72	13	3	13.4	
74	13	4	13.5	
76	13	5	13.7	
78	13	6	13.8	
80	14	0	13.9	

Vrednosti navedene u ovoj tabeli zasnivaju se na sledećem matematičkom proračunu: GD = $[8.052 (CRL) \frac{1}{2} + 23.73] / 7$ korigovano dodavanjem 1 mm i 3.7% prema preporuci Robinsona i Fleminga (1975), pri čemu je GD (gestacijsko doba) izraženo u nedeljama, a CRL

(dužina embriona od temena do trtice) izražena u milimetrima (Tabela 1).

Tabela 2. BPD: biparietalni dijametar,* biparietalni dijametar, * (r Hadlock et al, 1982a)

BPD (mm)	GD: gestacijsko doba			greška (± 2 sigma)
	nedelje	dani	ukupno	
20	12	2	12.2	
22	12	5	12.8	
24	13	2	13.3	
26	13	6	13.9	
28	14	3	14.5	
30	15	0	15.0	0.8 nedelja
32	15	4	15.6	
34	16	1	16.2	
36	16	6	16.8	
38	17	3	17.4	
40	18	0	18.0	
42	18	4	18.6	
44	19	2	19.2	
46	19	6	19.9	
48	20	4	20.5	
50	21	1	21.2	1.4 nedelje
52	21	6	21.8	
54	22	4	22.5	
56	23	1	23.2	
58	23	6	23.9	
60	24	4	24.6	
62	25	2	25.3	
64	26	0	26.1	
66	26	6	26.8	
68	27	4	27.6	1.3 nedelja
70	28	2	28.3	
72	29	1	29.1	
74	30	0	30.0	
76	30	5	30.8	
78	31	4	31.6	
80	32	3	32.5	2.0 nedelje
82	33	2	33.3	
84	34	2	34.2	
86	35	1	35.1	
88	36	0	36.1	
90	37	0	37.0	
92	38	0	38.0	3.6 nedelja
94	39	0	39.0	
96	40	0	40.0	
98	41	0	41.0	
100	42	0	42.0	

Oznaka BPD se pri ultrazvučnim merenjima koristi kao skraćenica za biparietalni dijametar i označava razmak između dve temene kosti. Britansko udruženje radiologa preporučuje u proceni gestacijskog doba prema ovom parametru tabelu prema Hadlocku (Tabela 2).

Tabela 3. AC: abdominalna circumference, *obim abdomena * (Deter et al, 1982)

AC (mm)	GD: gestacijsko doba	
	nedelje	greška u mm (± 2 sigma)
35	10	
46	11	
57	12	
69	13	
80	14	14
92	15	
103	16	
114	17	
126	18	
137	19	15
149	20	
160	21	16
171	22	17
183	23	18
194	24	19
206	25	20
217	26	20
228	27	21
240	28	22
251	29	23
263	30	24
274	31	25
285	32	27
297	33	28
308	34	29
320	35	30
331	36	32
342	37	33
354	38	34
365	39	35
377	40	36

Vrednosti navedene u ovoj tabeli zasnivaju se na sledećem matematičkom proračunu: $GD = 6.8954 + 0.26345 (BPD) + 0.000008771 (BPD)^3$ pri čemu je GD (gestacijsko doba) izražena u nedeljama, a BPD (biparietalni dijametar) izražen u milimetrima. Oznaka AC se pri ultrazvučnim merenjima koristi kao skraćenica za abdominalnu circumference i označava obim abdomena (Tabela 3). Britansko udruženje radio-

loga u proceni gestacijskog doba prema ovom parametru preporučuje tabelu prema Deteru i saradnicima.

Tabela 4. FL: femur length
* dužina butne kosti *(r Warda et al, 1985)

FL (mm)	GD: gestacijsko doba			greška (± 2 sigma)
	nedelje	dani	ukupno	
10	13	1	13.2	
12	13	5	13.7	
14	14	2	14.3	
16	15	0	14.9	
18	15	4	15.6	
20	16	1	16.2	0.8 nedelja
22	16	6	16.9	
24	17	4	17.5	
26	18	2	18.2	
28	19	0	18.9	
30	19	5	19.7	
32	20	3	20.4	
34	21	1	21.1	
36	21	6	21.9	
38	22	5	22.7	
40	23	3	23.5	1.4 nedelje
42	24	2	24.3	
44	25	1	25.1	
46	25	6	25.9	
48	26	5	26.7	
50	27	4	27.6	
52	28	3	28.4	
54	29	2	29.3	
56	30	1	30.2	
58	31	0	31.0	1.3 nedelje
60	31	6	31.9	
62	32	6	32.8	
64	33	5	33.7	
66	34	4	34.6	
68	35	3	35.5	
70	36	3	36.4	
72	37	2	37.3	2.0 nedelje
74	38	1	38.1	
76	39	0	39.0	
78	39	6	39.9	
80	40	6	40.8	

Vrednosti navedene u ovoj tabeli zasnivaju se na sledećem matematičkom proračunu: $AC = -56.582 + 11.402 (GA - 2)$, pri čemu je AC (obim abdomena) izražen u milimetrima, a GD (gestacijsko doba) u nedeljama trudnoće. Oznaka FL se pri ultrazvučnim merenjima koristi kao skraćenica za femur length i označava dužinu butne kosti (6,7). Britansko udruženje radiologa

preporučuje u proceni gestacijskog doba prema ovom parametru tabelu prema Hadlocku.

Vrednosti navedene u ovoj tabeli zasnivaju se na sledećem matematičkom proračunu: $\log_e GD = 2.35301 + 0.023185 (FL) - 0.00007804 (FL)^2$ pri čemu je GD (gestacijsko doba) izraženo u nedeljama, a FL (dužina butne kosti) izražena u milimetrima.

Američko udruženje ginekologa - The American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) preporučuje prenatalni screening za Downov sindrom svim trudnicama, nezavisno od starosnog doba, objavljeno je u novim smernicama u januarском broju naučnog časopisa Obstetrics and Gynecology.

Istorijski gledano, majčina starost od 35 godina ili više u vreme porođaja, služila je za prepoznavanje žena s najvećim rizikom za rođenje deteta s Downovim sindromom, pa je ovim trudnicama ponuđeno genetičko savetovanje i amniocenteza ili biopsija horionskih resica," navodi se u preporukama ACOG Maternal-Fetal Medicine Publications Committee (8). Biohemijski testovi za Downov sindrom kod žena mlađih od 35 godina uveden je u praksu 1984. godine, kada je uočena povezanost između niskog nivoa alfa-fetoproteina (AFP) u majčinom serumu i pojave Downovog sindroma. Time je dotadašnja praksa upotrebe starosne granice za određivanje trudnica kojima će se ponuditi screening ili invazivni dijagnostički test promenjena. Aktuelne smernice su razvijene radi prikaza i procene opravdanosti upotrebe ultrazvučnih i serumskih markera kod selekcije testova za aneuploidiju u trudnoći, a kako bi se omogućila izrada praktičnih preporuka za screening Downovog sindroma u kliničkoj praksi. Proteklih godina su opisani brojni markeri i strategije pretraživanja Downovog sindroma u trudnoći, kao i algoritmi kombinovane upotrebe ultrazvuka i serumskih markera u prvom i drugom trimestru trudnoće. Različiti serumski markeri uključivali su humani horionski gonadotropin (hCG) i nekonjugovani estriol u kombinaciji s određivanjem visine alfa-fetoproteina u majčinom serumu. Upotreba sva tri markera ("triple test") pokazuje stopu otkrivanja Downovog sindroma od približno 70%, pri čemu je učestalost pozitivnih rezultata testa približno 5% svih trudnoća. Istovremeno određivanja inhibina A uz triple test ("quadruple test") poboljšava stepen detekcije Downovog sindroma na približno 80%. "Biohemijski testovi, ultrazvučni testovi ili oba, postupno se proširuje na kompletnu populaciju trudnica radi što tačnije procene individualnog rizika za Downov sindrom," navode autori. Veća osetljivost, a time i veći stepen tačnosti dijagnostike (što je definisano postotkom dece sa Downovim sindromom od ukupnog broja pozitivnih rezultata testa) pri malom broju lažno pozitivnih rezultata, doveo je do porasta primene neinvazivnih testova screeninga i smanjena broja izvedenih amniocenteza. Drugi postupak pretraživanja je merenje nuhalnog nabora - ranog pridruženog nalaza u slučaju širokog

spektra fetalnih hromozomskih, genetičkih i strukturnih abnormalnosti. Smernice za sistematsko merenje nuhalnog nabora su standardizovane, pri čemu poboljšavaju stepen tačnosti u otkrivanju Downovog sindroma. Za sprovođenje programa screeninga koji uključuje merenje nuhalnog nabora preporučuje se specijalizovani trening, standardne metode merenja i redovne provere tehnike. Važan pomak u testovima screeninga Downovog sindroma u prvom trimestru je postignut kombinovanim testom - izražavanjem merenja nuhalnog nabora u vrednostima MoM ("multiple of the median") i kombinaciji sa određivanjem slobodne podjedinice hormona β -hCG ("free β -hCG") i proteina PAPP-A ("pregnancy-associated plasma protein A"). Određivanje PAPP-A i hCG ili free β -hCG u majčinom serumu je značajan test u prvom trimestru, dok je za biohemijski test u drugom trimestru delotvornije određivanje nivoa alfa-fetoproteina, nekonjugovnog estriola i inhibina A. Iznešeni rezultati se smatraju dobrim naučnim dokazima ("evidence based medicine": level A), te se na temelju njih donose sledeće preporuke:

- Upotreba kombinovanog testa - merenje nuhalnog nabora i određivanje biohemijskih markera predstavlja pouzdan test pretraživanja

za Downov sindrom u celokupnoj populaciji. Ova strategija pokazuje veći stepen otkrivanja Downovog sindroma nego što to omogućava triple i quadruple test u drugom trimestru trudnoće, pri čemu je jednaka učestalost lažno pozitivnih rezultata testa.

- Pretraživanje za Downov sindrom u prvom trimestru koji uključuje samo ultrazvučno merenje nuhalnog nabora je manje pouzdan od kombinovanog testa: merenje nuhalnog nabora i određivanje biohemijskih markera.
- Ukoliko je rizik za pojavu aneuploidije veći na osnovu testova u prvom trimestru, trudnici treba ponuditi genetsko savetovanje i mogućnost biopsije horionskih resica ili amniocentezu u drugom trimestru.
- Merenje nuhalnog nabora u okviru pretraživanja Downovog sindroma treba biti ograničeno na ustanove i lekare koji ispunjavaju kriterijume: završeni kurs, upotreba standardizovane tehnike merenja nuhalnog nabora i odgovarajuća ultrazvučna aparatura i stalna provera ultrazvučne tehnike.
- Trudnicama koje se odluče samo za test pretraživanja u prvom trimestru trudnoće, treba biti ponuđen i ultrazvučni screening za defekte neuralne cevi u drugom trimestru.

Tabela 5. Ultrazvučni markeri: Trizomia 21

Strukturne anomalije - "Hard markeri"	"Soft markeri"
<ul style="list-style-type: none"> • Hipoplazija / aplazija nosne kosti (60-70%) • Ventriculomegalia (6-8%) • Cistični higrom • Hipoplazija maksile (25%) • Ezofagealna atrezija • Duodenalna atrezija ("Double bubble") • Srčane mane: AVSD, Tetralogia Fallot (40-50% CHD) • Abnormalni Doppler flow u Ductusu venosusu (80%) • Clinodactilia i/ili hipoplazija srednje falange malog prsta šake • "Sandal gap" 	<ul style="list-style-type: none"> • Povećan nuhalni nabor - 2.5 mm iznad mediana za CRL (42-83%) • Hiperehogeno crevo (T18) • Pyelectasia (T18, T13) • "Short limbs": dužina femura i humerusa < 2 SD za gest. dob • "Cardiac soft marker": <ul style="list-style-type: none"> ○ ehogeni fokus-"white spot" (16-18%) (T13) ○ perikardna efuzija ○ trikuspidalna regurgitacija ○ linearna insercija AV valvula ○ smanjen "LV/RV width" ("narrow left ventricle") ○ "ARSA": aberantna desna subklavija

Tabela 6. Ultrazvučni markeri: Trisomia 18

Strukturne anomalije - "Hard markeri"	"Soft markeri"
<ul style="list-style-type: none"> • "Strawberry shaped head" - dolichocephalia • Corpus callosum agenesia (T13) • Ventriculomegalia • Megacisterna magna, Dandy Walker complex • Hipoplazija / aplazija nosne kosti (55%) • Micrognathia (T13, triploidia) • Cheiloshisis (T13) • Ezofagealna atrezija • Dijafragmalna hernija (T13) • Exomphalos (T13) • Srčane mane: AVSD, "overriding aorta"; DORV, LOTO (coarctatio aortae) • Bubrežne malformacije • Megacystis (7-15 mm) (T13) • "Overlapping fingers" - "clenched hand" • "Rocker bottom feet" • Pes equinovarus (T13, triploidia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Povećan nihalni nabor - 2.5 mm iznad mediana za CRL • Cista plexusa chorioideus • Hiperehogeno crevo (T21) • Pyelectasia (T21, T13) • Single umbilical artery (75%)
Ostali znaci	
<ul style="list-style-type: none"> • Teški IUGR "early onset" • Bradycardia 	

Tabela 7. Ultrazvučni markeri: Trisomia 13

Strukturne anomalije	"Soft markeri"
<ul style="list-style-type: none"> • Holoprosencephalia • Corpus callosum agenesia (T18) • Ventriculomegalia • Hipoplazija / aplazija nosne kosti (30%) • Micrognathia (T18, triploidia) • Cheiloshisis (T18) • Dijafragmalna hernija (T18) • Exomphalos (T18) • Srčane mane: LOTO (coarctatio aortae), HLHS (Turner) • Bubrežne malformacije • Megacystis (7-15 mm) (T18) • Polydactilia • Pes equinovarus (T18, triploidia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Povećan nihalni nabor - 2.5 mm iznad mediana za CRL • Intrakardijalni ehogeni fokus - "white spot" (T21) • Pyelectasia (T21, T18)
Ostali znaci	
<ul style="list-style-type: none"> • Blagi IUGR "early onset" (Turner) • Tachycardia • Polyhydramnion 	

Tabela 8. Ultrazvučni markeri: Turner 45 XO

Strukturne anomalije	"Soft markeri"
<ul style="list-style-type: none"> • Generalizirani hidrops • Cistični higrom • Blaga pleuralna efuzija i ascites • Srčane mane: LOTO (coarctatio aortae); HLHS (T13) • Bubrežne malformacije-"horseshoe kidneys" 	<ul style="list-style-type: none"> • Povećan nihalni nabor - 8 mm iznad mediana za CRL • Pyelectasia • "Short limbs": dužina femura i humerusa < 2SD za gest. dob
Ostali znaci	
<ul style="list-style-type: none"> • Blagi IUGR "early onset" (T13) • Tachycardia 	

Tabela 9. Ultrazvučni markeri: Triploidia

Strukturne anomalije	"Soft markeri"
<ul style="list-style-type: none"> • Ventriculomegalia • Micrognathia (T18, T13) • Srčane mane • Bubrežne malformacije • Syndactilia • Pes equinovarus • "Hitch hiker toe" 	<ul style="list-style-type: none"> • "Short limbs": dužina femura i humerusa < 2 SD za gest. dob
Ostali znaci	
<ul style="list-style-type: none"> • Teški asimetrični IUGR • Bradycardia • Oligohydramnion 	

Zaključak

Nezavisno od toga za koji test pretraživanja se odlučite da savetujete vašim pacijentkinjama, neophodno je pružiti sve informacije o tačnosti, lažno pozitivnim rezultatima, prednostima, nedostacima i ograničenjima testa, kao i rizicima i koristi dijagnostičkog postupka. Trudnice mogu odbiti pretraživanja Downovog sindroma jer ne žele

koristiti informacije u svojoj odluci ili žele izbeći mogućnost lažno pozitivnog rezultata. Rezultat testa pretraživanja zavisi od mnogobrojnih činilaca, uključujući gestacijsko doba pri prvom pregledu, broj fetusa, tok ranijih trudnoća, poro-dičnu anamnezu, mogućnost merenja nuhalnog nabora, osetljivost i ograničenja testova, rizik invazivnih dijagnostičkih postupaka, želju za ranim rezultatima testa i mogućnostima ranog prekida trudnoće.

Literatura

1. Wenstrom KD, Desai R, Owen J, DuBard MB et al. Comparison of multiple-marker screening with amniocentesis for the detection of fetal aneuploidy in woman >35 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1287-91.
2. Zoppi MA, Ibba RM, Putzolu M, Floris M, Monni G. Nuchal translucency and the acceptance of invasive prenatal chromosomal diagnosis in women aged 35 and older *Obstet Gynecol* 2001, 97(6):916-20,
3. Chitty LS, Pandya P. Ultrasound screening for fetal abnormalities in the first trimester. *Prenatal Diagnosis* 1997;17:126-8.
4. Chitty LS, Pandya P. Ultrasound screening for fetal abnormalities in the first trimester. *Prenatal Diagnosis*, 1997,17:1269-82.
5. Merz E, Bahlaman F, Weber G, Macchiella D. Three dimensional ultrasonography in prenatal diagnosis. *J Perinat Med* 1995; 23: 213-222.
6. Wald NJ, Hackshaw Ak. Combining ultrasound and biochemistry in first trimester screening of Down's syndrome. *Prenatal Diagnosis*. 1997; 821-829
7. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom et al. Mid-Trimester Endovaginal Sonography in Women at High Risk for Spontaneous Preterm Birth. *JAMA*, 2001; 286 (11): 1340-1348
8. *Obstet Gynecol*. 2007;109:217-228.

PRENATAL DIAGNOSTICS

Dragan Loncar and Slavica Loncar

Pregnancy is an exquisite period of life rich in physical and emotional changes. The beginning of new life is exciting not only for future parents but also for the doctor following and supervising the development and growth of a new human being up to its birth after forty weeks of pregnancy. There are many questions, fears and concerns which rise over and over again during this long but also short period of time. However, the consoling truth is that pregnancy has never been as safe as nowadays. Never before in the history of obstetrics have the babies had so many chances to be born alive and healthy. Unnecessary fears can make pregnancy an upsetting event. To prevent it, pregnant woman should be educated and advised on the possibilities of modern prenatal medicine and directed to choose the best ways of prenatal medicine to solve their dilemmas. The aim of this paper was to help pregnant woman and her doctor to find the appropriate treatment in every single case. *Acta Medica Medianae* 2008;47(2):58-66.

Key words: prenatal medicine, amniocentesis, ultrasonography