



Univerzitet u Beogradu
Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju

ISTRAŽIVANJA U SPECIJALNOJ EDUKACIJI I REHABILITACIJI

BEOGRAD 2009.

UNIVERZITET U BEOGRADU -
FAKULTET ZA SPECIJALNU EDUKACIJU I REHABILITACIJU
UNIVERSITY OF BELGRADE -
FACULTY OF SPECIAL EDUCATION AND REHABILITATION

*Istraživanja u specijalnoj
edukaciji i rehabilitaciji*

*Research in Special Education and
Rehabilitation*

Priredio / Edited by
Prof. dr Dobrivoje Radovanović

Beograd / Belgrade
2009

EDICIJA: RADOVI I MONOGRAFIJE

Izdavač:
Univerzitet u Beogradu -
Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju

Istraživanja u specijalnoj edukaciji i rehabilitaciji

- Za izdavača:** Prof. dr Dobrivoje Radovanović, dekan
- Urednik edicije:** Prof. dr Zorica Matejić-Đuričić
- Uređivački odbor:**
- Prof. dr Dobrivoje Radovanović
 - Prof. dr Dragan Rapačić
 - Prof. dr Nenad Glumbić
 - Prof. dr Sanja Đoković
 - Doc. dr Vesna Vučinić
 - Prof. dr Mile Vuković
 - Prof. dr Svetlana Slavnić
- Recenzenti:**
- Maria Elisabetta Ricci,
Univerzitet "La Sapienza", Rim, Italija
 - Dr sci. Vlasta Zupanc Isoski,
Univerzitetni klinički centar Ljubljana,
KO za vaskularnu nevrologiju in intenzivno terapiju,
Služba za nevrorehabilitaciju - logopedija Ljubljana,
Slovenia

Štampa:
„Planeta print“, Beograd

Tiraž:
200

Objavlivanje ove knjige je pomoglo Ministarstvo za nauku i tehnološki razvoj.

Nastavno-naučno veće Univerziteta u Beogradu - Fakulteta za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju donelo je Odluku 3/9 od 8.3.2008. godine o pokretanju Edicije: Radovi i monografije.

Nastavno-naučno veće Fakulteta za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju Univerziteta u Beogradu, na redovnoj sednici održanoj 14.4.2009. godine, Odlukom br. 3/53 od 23.4.2009. godine, usvojilo je recenzije rukopisa Tematskog zbornika "Istraživanja u specijalnoj edukaciji i rehabilitaciji"

ISBN 978-86-80113-84-5

**EDITION:
ARTICLES AND MONOGRAPHS**

Publisher:
University of Belgrade -
Faculty of Special Education and Rehabilitation

Research in Special Education and Rehabilitation

- For Publisher:** dr. Dobrivoje Radovanović, dean
- Edition Editor:** dr. Zorica Matejić-Đuričić
- Editorial Board:**
- dr. Dobrivoje Radovanović
 - dr. Dragan Rapaić
 - dr. Nenad Glumbić
 - dr. Sanja Đoković
 - dr. Vesna Vučinić
 - dr. Mile Vuković
 - dr. Svetlana Slavnić
- Reviewers:**
- Maria Elisabetta Ricci,
University "La Sapienza", Roma, Italy
 - Dr sci. Vlasta Zupanc Isoski,
University clinical center Ljubljana, Slovenia

Printing:
„Planeta Print“, Belgrade

Circulation:
200

Publication of this Book supported by Ministry of Science and Technology Development.

*Scientific Council of the Belgrade University - Faculty of Special Education and
Rehabilitation made a decision 3/9 from March, 8th 2008 of issuing
Edition: Articles and Monographs.*

*Scientific Council, Faculty of Special Education and Rehabilitation
University of Belgrade, at the regular meeting held on April, 14.th 2009 the Decision
N^o 3/53 of April, 23th 2009, adopted a Thematic review manuscripts collection of
“Research in Special Education and Rehabilitation “*

ISBN 978-86-80113-84-5

PRENATALNA DIJAGNOZA DAUN SINDROMA – SAVREMENI PRISTUP

Jasmina Maksić, Dragan Ninković

Univerzitet u Beogradu - Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju

Daun sindrom (DS) ili trizomija hromozoma 21, je načešći oblik mentalne zaostalosti praćen specifičnim telesnim osobinama. Odavno je pokazana veza godina starosti majke i rađanja dece sa ovom trizomijom, pa je praksa da se invazivne dijagnostičke procedure savetuju majkama starije životne dobi. Međutim, učešće starijih majki u rađanju dece sa DS je 30%, te se sve veća pažnja usmerava mlađim majkama, iako je njihov rizik za rađanje fetusa sa DS niži. Ipak, nepotrebno je svaku trudnicu izlagati invazivnim dijagnostičkim procedurama, pa se tragalo za novim načinima izdvajanja visoko rizičnih trudnoća. Kasnih osamdesetih godina dvadesetog veka razvio se novi neinvazivni metod skrininga koji pored godina majke uzima u obzir i koncentracije različitih fetoplacentarnih produkata u cirkulaciji majke- AFP, hCG, nE3 i inhibin A. Ovaj skrining test u drugom trimestru trudnoće može identifikovati 70% fetusa sa trizomijom 21. Tokom devedesetih godina dvadesetog veka, uveden je skrining trizomije 21 koji uključuje starost majke i debljinu nihalne translucencije fetusa (NT) u prvom trimestru trudnoće. Ovaj metod identifikuje oko 75% fetusa sa DS. Ako se ovaj test kombinuje sa biohemijskim skriningom beta-hCG-a i PAPP-A, može se identifikovati 85-90% fetusa sa DS. 2001 godine ustanovljeno je da kod 60-70% fetusa sa trizomijom 21, nije moguće ultrazvučno videti nosnu kost između 11 i 13+6 nedelja gestacije. Ovo saznanje, uz prethodni skrining u prvom trimestru, povećava procenat detekcije trizomije 21 na 95-97%, uz 5% lažno pozitivnih rezultata. Otkriće i primena ovih skrining testova omogućila je da se u populaciji trudnica izdvoje visoko rizične trudnoće i smanji broj invazivnih procedura. S obzirom da skrining testovi mogu samo ukazati na visoko rizične trudnoće, i dalje invazivne dijagnostičke metode, biopsija horionskih resica i amniocenteza, ostaju nezamenljive u dijagnostici Daun sindroma kod fetusa.

Ključne reči: Daun sindrom, prenatalna dijagnoza, skrining test u prvom trimestru, skrining test u drugom trimestru.

UVOD

Daun sindrom (trizomija hromozoma 21) je najčešći oblik mentalne zaostalosti praćen specifičnim simptomima.

Učestalost Daun sindroma (DS) u opštoj populaciji je 1:700. Prisutnost ove aberacije na začecu je mnogo veća, ali skoro 60% trizomičnih fetusa spontano abortira - između 11 nedelje gestacije i termina oko 43%, i između 16 nedelje gestacije i termina 23% (Hook 1992). Oko 20% trizomičnih fetusa su mrtvorodeni, dok je oko 20% fetusa sa Daun sindromom živorođeno. Učestalost blizanaca u opštoj

populaciji iznosi 9,1 – 15,6 na 1000 rođenja, od čega monozigotni blizanci čine oko 30% slučajeva. Monozigotni blizanci su obično konkordantni za Daun sindrom, dok dizigotni blizanci ne pokazuju veću konkordantnost za sindrom nego što bi to bilo slučajno. Opisani su parovi monozigotnih blizanaca od kojih je jedan imao DS a drugi nije, što se može objasniti nerazdvajanjem hromozoma u I mitotičkoj deobi primarno trizomičnog zigota.

Hromozomski komplement Daun sindroma podrazumeva 47 hromozoma tj. prisustvo hromozoma 21 u trostrukoj dozi (Lejeune 1959).

Kompletna trizomija: U 95% slučajeva ekstra hromozom 21 posledica je hromozomske nedisjunkcije u mejozi I ili mejozi II gametogeneze jednog od roditelja. Studije pokazuju da su 90% abnormalnih ćelija jajne ćelije tj. da se nerazdvajanje hromozoma dešava kod majke u prvoj mejotičkoj deobi, tri puta češće nego u mejozi II. 10 % abnormalnih ćelija je poreklom oca a greške u hromozomskom nerazdvajanju češće su u mejozi II. Do nerazdvajanja u mejozi I dovode faktori koji remete normalno hromozomsko sparivanje, održavanje sinapse segmenata homologih hromozoma i strukture hijazmatskog kompleksa, što onemogućava genetsku rekombinaciju (Angel 1997). U starijih žena diktioteni stadijum mejoze I je veoma dug, broj hijazmi opada sa porastom godina i veći je broj univalenata. Sa godinama može doći i do promene strukturnih proteina hromozoma koji su neophodni za hromozomsku kondenzaciju. Smanjenje rekombinacije, nulihijazmatsko ali i normohijazmatsko nerazdvajanje može biti razlog aneuploidnim gametama. Greška u razdvajanju hromatida u mejozi II podrazumeva vanfaznu segregaciju, tj. prevremeno ili zakasnelo razdvajanje, i često zavisi od događaja u mejozi I. Iako je uzrok nedisjunkcije nedovoljno poznat definitivno postoji veza sa godinama majke. Smatra se da je visok stepen greške pri oogenezi posledica nedostajanja mehanizma „provere” koji bi inhibirao mejozu u kojoj je nesporen hromozom. Verovatno da je u procesu spermatogeneze ovaj mehanizam prisutan, pa izostanak rekombinacije onemogućava dalji tok spermatogeneze. Sledeća tabela prikazuje porast rizika za rađanja dece sa DS sa starošću majke:

Tabela 1.

| GODINE ŽIVOTA MAJKE | RIZIK ZA DAUN SINDROM KOD FETUSA |
|---------------------|----------------------------------|
| 20 | 1: 1450 |
| 25 | 1: 1350 |
| 30 | 1: 950 |
| 35 | 1: 350 |
| 40 | 1: 85 |
| 45 | 1: 35 |

Rizik ponavljanja: Kod žena koje su imale prethodni fetus ili dete sa trizomijom 21, rizik ponovnog javljanja istog problema u sledećoj trudnoći je za oko 0,75% veći nego što je rizik koji se bazira samo na godinama majke i gestaciji u vreme testiranja. Takođe postoji mali rizik eventualnog rađanja deteta sa nekom drugom aneuploidijom.

Translokaciona forma DS: Kod 2% slučajeva Daun sindrom je posledica Robertsonove translokacije (posebno 14;21) od kojih su 50% familijarne. Robertson-

nova translokacija nastaje usled dva hromozomska prekida, u blizini centromere, obično na 14 i 21 hromozomu (heterologa translokacija 14;21) ili na dva hromozoma 21 (homologa translokacija 21;21), uz kombinovanje genetičkog materijala dužih delova oba hromozoma u jedan. U slučaju heterologe translokacije 14;21, u zavisnosti od tipa segregacije u toku ćelijske deobe, mogući tipovi gameta su: normalne gamete, gamete sa balansiranom translokacijom, gamete sa dizomijom 14 ili 21 i gamete sa nulizomijom 14 ili 21, pri čemu je veći procenat aberantnih gameta. Spajanjem ovakvih gameta sa normalnim gametama suprotnog pola, potomstvo može biti: normalno, fenotipski normalni nosioci translokacije, translokaciona trizomija 14 i monozomija 14-obe konstitucije su letalne, i translokaciona trizomija 21 tj. Daun sindrom i monozomija 21, koja je letalna. Homologa translokacija u jednog od roditelja, balansiranog nosioca, daje samo dve mogućnosti za potomstvo – s obzirom da stvara dva tipa gameta sa dizomijom 21 i nulizomijom 21. Spajanjem ovih gameta sa normalnim gametama suprotnog pola nastaje: translokaciona trizomija 21 tj. Daun sindrom i monozomija 21, koja je letalna. To znači da je rizik za rađanje aficiranog potomstva 100%.

Rizik ponavljanja: Ako je „de novo” Robertsonova translokacija, rizik ponavljanja je manji od 2%. Ukoliko je otac nosioc Robertsonove translokacije (14;21) rizik je manji od 1%. Ako je nosioc R. Translokacije majka rizik iznosi 10-15%.

Mozaični DS: 2% slučajeva Daun sindroma su rezultat mozaicizma, tj. postzigotnog nerazdvajanja hromozoma ili postzigotnog gubitka hromozoma 21 kod primarno trizomičnog zigota. Kako ova aberacija podrazumeva prisustvo dve ili više ćelijskih linija, sa različitim hromozomskim komplementom poreklom od istog zigota, to i klinička slika zavisi od odnosa prisutnih ćelijskih linija.

Rizik ponavljanja: Mozaicizam u jednog od roditelja povećava rizik na 10%.

Parcijalna trizomija: U 1% slučajeva DS je posledica hromozomskih rearanžmana. Parcijalna trizomija 21q22 (prisustvo distalnog dela hromozoma 21) dovodi do pojave fenotipskih osobina DS. Parcijalna trizomija proksimalnog dela dugog kraka hromozoma 21 udružena je sa normalnim fenotipom uz blagu mentalnu retardaciju. Duplirani segment može biti posledica roditeljske balansirane translokacije ili inverzije.

Rizik ponavljanja: Za recipročne translokacije procena rizika ponovnog javljanja je teža zbog toga što su tačke prekida, odgovorne za rearanžman, varijabilne. Ako je translokacija nasleđena, naredna braća i sestre su pod povećanim rizikom.

Takođe, opisani su retki slučajevi izohromozoma dugog kraka 21, nastalog usled greške u podeli centromere za vreme mejoze, što rezultira trostrukom dozom gena dugog kraka hromozoma 21.

Porodična istorija Daun sindroma:

Ako proband ima trizomiju 21 rizik kod drugog i trećeg kolena za Daun sindrom nije povećan.

Ako neko od rođaka konsultanta ima Daun sindrom (tetka, stric, ujak) rizik nije povećan ukoliko razlog nije Robertsonova translokacija.

Zahvaćenost više od jednog člana rodbine sa iste strane povećava mogućnost da je u pitanju Robertsonova translokacija koja uključuje hromozom 21.

PRENATALNA DIJAGNOZA DAUN SINDROMA

Prenatalna dijagnoza obuhvata sve oblike embrionsko fetalne dijagnoze usmerene ka otkrivanju naslednih bolesti i kongenitalnih anomalija pre rođenja. U protekle dve decinije nove tehnologije su unapredile metode detekcije fetalnih abnormalnosti, uključujući i Daun sindrom. Rađanje u kasnijem životnom dobu nosi veći rizik za Daun sindrom kod potomstva, pa se prenatalna dijagnostika prevashodno primenjuje kod trudica preko 35 godina života. Međutim, učestalost starijih majki u rađanju dece sa Daun sindromom je 30%, što skreće pažnju na majke mlađe od 35 godina, iako je kod njih rizik rađanja deteta sa DS znatno manji.

Naše istraživanje

U našem 5-godišnjem istraživanju dijagnostikovano je, prema protokolu Ginekološko akušerske klinike u Beogradu, 79-oro dece sa Daun sindromom. Od ukupno 79, živorođene dece sa DS bilo je 28, a indukovanih pobačaja sa DS – 51. Učešće majki mlađih od 35 godina u uzorku živorođenih sa DS je 70,37%, a starijih od 35 godina 29,63%. Pri čemu je najmlađa majka imala 20, a najstarija 43 godine. Prosečna starost majke u ovoj grupi bila je 29,7 godina. U grupi indukovanih pobačaja zbog Daun sindroma kod fetusa, veoma je visok procenat majki preko 35 godina života jer se njima i predlaže prenatalna dijagnoza. Ipak i u toj grupi najmlađa majka je imala 24 godine, a prosečna starost godina majke bila je 36,5 godina sa najvećim učešćem između 36 i 40 godina.

Ovi rezultati takođe potvrđuju visok procenat učešća majki mlađih od 35 godina života u rađanju dece sa Daun sindromom.

Skrining test

S obzirom da godine majke nisu dovoljan skrining marker (senzitivnost svega 30%), bilo je potrebno formirati kriterijume po kojima bi se rizične trudnoće izdvajale, i koje bi bile kandidati za neku od prenatalnih dijagnostičkih procedura.

Prenatalni dijagnostički testovi podrazumavaju invazivne metode: biopsiju horionskih resica, amniocentezu i kordocentezu. S obzirom na invazivnost ovih metoda (mada je rizik za fetus sveden na minimum), nepotrebno je svaku trudnicu izlagati ovim procedurama, koje inače značajno povećavaju cenu vođenja trudnoće. Važno otkriće bili su biohemijski testovi zasnovani na fetoplacentarnim markerima u serumu trudnice: alfa fetoprotein (AFP), humani horionski gonadotropin (hCG) i nekonjugovani estriol (nE3), kao trostruki (triple) skrining test. Mana ovog testa je što se koristi u drugom trimestru i izdvaja rizične trudnoće sa određenim kašnjenjem. Veliki broj studija pokazao je senzitivnost ultrasonografskog merenja nihalne translucencije (NT) fetusa i određivanje nivoa beta subjedinih hCG-a i pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A), u prvom trimestru trudnoće. Ovaj skrining test ostavlja dovoljno vremena za odlučivanje koja će dijagnostičkih procedura biti korišćena za kariotipizaciju ploda kod rizičnih trudnoća. Dok dijagnostički testovi potvrđuju bolest ili stanje na koje se sumnja, dotle skrining testovi ukazuju na rizik bolesti ili stanja. Prednost skrining testova je brže i lakše izvođenje a i cena je niža, ali je mogućnost lažno-pozitivnih i lažno-negativnih rezultata veća nego kod dijagnostičkih metoda. Ipak, korišćenje ultrazvuka uz biohemijske i skrining testove smanjuje broj invazivnih metoda.

Zbog specifičnosti metabolizma i prirode biohemijskih markera u maternalnoj cirkulaciji razlikujemo grupu testova koji se sprovode u prvom trimestru trudnoće i grupu testova koji se sprovode u drugom trimestru trudnoće.

SKRINING TEST U PRVOM TRIMESTRU TRUDNOĆE

U prvom trimestru trudnoće skrining za DS podrazumeva kombinaciju neinvazivnih testova: biohemijski test krvi majke i ultrazvučni pregled fetusa. Ovaj kombinovani test zajedno sa godinama majke sa visokim procentom ukazuje na rizične trudnoće sa Daun sindromom. Skrining test je neinvazivan i bez rizika po majku ili plod.

Biohemijski test

Biohemijski test krvi majke meri nivo slobodnog hCG (humani horionski gonadotropin) i PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) u serumu majke, između 10 nedelje i 3 dana do 13 nedelje i 6 dana gestacije. Veoma je važno pravilno utvrditi starost fetusa tj. nedelju gestacije, najbolje utrazvučno (CRL između 45 i 48 mm).

hCG je hormon koga stvara sinciotrofoblast i može se naći u serumu majke već 8 do 10 dana po začeću, a u urinu 26-28 dana. Nivo hCG-a raste do 10-12 nedelje gestacije a zatim opada, i ubrzo po porođaju nestaje iz krvi porodilje. hCG je protein koji se sastoji iz dve subjedinice, alfa i beta. Prisutan je u dva oblika, kao intaktan (sadrži obe subjedinice) i kao slobodan (sadrži samo beta subjedinicu). Ukoliko je plod sa Daun sindromom u serumu majke nalazimo dva i više puta povišen nivo beta subjedinice hCG-a.

PAPP-A je proteinski derivat trofoblata. U prvom trimestru trudnoće uočen je nizak nivo (za 40%) ovog proteina u serumu majki u trudnoćama sa DS.

Serumski biohemijski markeri iz krvi trudnice određuju se Immunoasay metodom automatizovane hemiluminescencije.

Što je vrednost hCG u serumu majke veća, veći je rizik za trizomiju 21; što je vrednost PAPP-A u serumu majke niža, veći je rizik da je plod sa Daun sindromom.

Ultrazvučni test

Nuhalna Translucenca (nuhalno prosvetljavanje) je hipoehogeno područje abnormalno prikupljene tečnosti u nuhalnom tkivu. Nuhalni nabor nalazi se sa zadnje strane, u medijalnoj liniji vrata između kože i kičme. NT test se izvodi između 10 i 13 +6 nedelje gestacije kada je najprecizniji. Naime, u ovom periodu se razvija fetalni limfatični sistem a periferna rezistencija placente je visoka. Posle 14 nedelje gestacije limfatični sistem je dovoljno razvijen da drenira višak tečnosti, dok promene placentarne cirkulacije dovode do smanjenja periferne rezistencije. Tokom drugog trimestra trudnoće translucenca se povlači, ili ređe, prelazi u nuhalni edem ili u cistični higrom sa ili bez generalizovanog hidropsa. To znači da tokom ovog vremena abnormalnosti koje dovode do akumulacije tečnosti mogu ostati nedetektovane nuhalnim skriningom. NT test podrazumeva korišćenje 3D-4D ultrazvuka za vizuelizaciju sagitalnog preseka fetusa uz neutralnu poziciju glave (bez hiperfleksije ili ekstenzije), kako bi se pristupilo merenju debljine nuhalne

translucencije. Fetusi sa rizikom za Daun sindrom imaju povećanu količinu tečnosti oko vrata, što se manifestuje debljinom translucencije preko 2,5 mm.

Nosna kost kao ultrazvučni marker

U periodu između 11-13+6 nedelja nosna kost se ne može videti u oko 60-70% fetusa sa trizomijom 21. Postoje dva načina kako nalaz odsustva nosne kosti može biti uzet u obzir kao ultrazvučni marker- nosna kost može biti studirana u svim slučajevima; i faktor verovatnoće može biti pomnožen sa proračunatim rizikom starosti majke, fetalne NT, serumskog beta-hCG i PAPP-A, radi dobijanja nove integralne vrednosti.

Takođe, anomalije protoka kroz duktus venozus viđaju se u oko 80% fetusa sa DS, a 25% ima kraću maksilu u ovom periodu.

4D ultrazvuk je najnovija ultrazvučna tehnologija koja podrazumeva trodimenziolnalni prikaz u realnom vremenu. Rezultat su žive slike-slike u realnom vremenu, fetusa ili bilo kog unutrašnjeg organa, otkrivajući do sada nezamislivu dimenziju intrauterinog života.

Izražavanje rezultata

Kombinovani skrining test za Daun sindrom, u prvom trimestru trudnoće, podrazumeva kombinaciju godina majke, debljinu fetalne nihalne translucence, i nivo beta-hCG-a i PAAP-A u majčinom serumu između 10 i 13,5 nedelje gestacije. Zavisnost rizika od starosti majke je poznata. Rizik godina 25-godišnje majke od 1:1350 raste čak na 1:350 kod majki od 35 godina. NT test pokazuje da između 65 i 80% trizomičnih fetusa ima povećanu nihalnu translucencu. U 12 nedelji gestacije prosečna nihalna debljina iznosi 2,18mm, ali skoro 13% hromozomski normalnih fetusa pokazuje nihalnu translucencu preko 2,5mm (lažno-pozitivni rezultati, 4,2%). Ako se fetalna nihalna translucenca kombinuje sa nivoom slobodnog beta humanog horionskog gonadotropina i proteina-A udruženog sa trudnoćom u serumu majke, detekcija rizičnih trudnoća raste na 90%, sa greškom od 5%. Kako je pokazano da 70% fetusa sa trizomijom 21 nema formiranu nosnu kost u ovom periodu, to i ovaj pridodati ultrazvučni parametar povećava procenat rizičnih trudnoća na 97%, sa 5% lažno pozitivnih rezultata. Tj. 91% sa greškom od 0,5%.

Vrednosti se iskazuju preračunate u vrednosti medijane: multiple of median – **MoM**. Prosečna vrednost ovih parametara neaficiranog fetusa iznosi 1,0 MoM. Zapravo, ovaj metod podrazumeva konverziju izmerene koncentracije u multiple mediana (MoM) vrednosti normalnog fetusa iste gestacijske starosti. Povišena vrednost hCG-a kod trizomičnog fetusa biće veća od 1,0 MoM, tj. iznosi 1,9 MoM. Snižene vrednosti PAPP-A biće manje od 1,0 MoM, odnosno 0,32-0,44 MoM kod trizomičnih fetusa. MoM vrednost nihalne translucencije podrazumeva srednju vrednost nakon tri merenja. Konačni individualni MoM izračunava se pomoću softferskog programa koji uključuje i parametre kao: karakteristike trudnoće (godine života, težina, dijabetes,...) i utrazvučno utvrđena nedelja gestacije (gestacijaska starost CRL). Sumira se konačni rizik koji se smatra pozitivnim ako vrednost prelazi 1: 250.

Majkama sa pozitivnim skrining testom predlaže se neka od invazivnih dijagnostičkih procedura radi kariotipizacije ploda: biopsija horionskih resica ili amniocenteza.

SKRINING TEST U DRUGOM TRIMESTRU TRUDNOĆE

Dvostruki test (double test)

Dvostruki skrining test određuje nivo alfa-fetoproteina (AFP) i humanog horionskog gonadotropnog hormona (hCG) u serumu majke. Test se izvodi između 15 i 20 nedelje gestacije. Stepenn pouzdanosti ove metode iznosi 65% i uključuje parametre kao-godine života majke, telesna težina, dijabetes, blizanačka ili multipla trudnoća, i dr. Reč je o skrining testu kojim se otkrivaju trudnoće sa povećanim rizikom za Daun sindrom kod fetusa. Ukoliko je plod sa trizomijom 21, u serumu majke biće dva puta snižen nivo alfa-feto proteina, i dva ili više puta povišen nivo humanog horionskog gonadotropnog hormona.

Trostruki test (triple test)

Biohemijski markeri, u serumu majke, koji se određuju tripl testom su: alfa-feto protein (AFP), humani horionski gonadotropni hormon (hCG), i nekonjugovani estriol (nE3). Test se izvodi između 15 i 18 nedelje gestacije.

Alfa feto protein (AFP) je glavni protein plazme u ranom životu ploda, koji vrši osmotsku regulaciju, imunosupresiju i ulogu serumskog prenosioca. U trudnoći ga stvara fetalna jetra, a nešto manje i digestivni sistem i žumančana kesa. Nivo u serumu fetusa najveći je u periodu 12-14 nedelje. U serumu majke nivo AFP je 100-150 puta niži nego u plodovoj vodi i raste do porođaja. Kod ploda sa Daun sindromom, AFP je dva puta niži u serumu majke, u odnosu na normalne trudnoće.

Slobodni humani horionski gonadotropni hormon (hCG) i u drugom trimestru trudnoće pokazuje povišene vrednosti u serumu majke kod trudnoće sa Daun sindromom.

Estriol je hormon koga sintetiše placenta, koristeći elemente koje stvara fetalna jetra i adrenalna žlezda. Estriol je količinski dominantan estrogen u trudnoći i marker funkcije fetalne placente i nadbubrežne žlezde. Nivo nekonjugovanog estriola pokazuje snižene vrednosti kod trudnoća sa Daun sindromom.

Četvorostruki test (quadriple test ili quad test)

Četvorostruki skrining test pored nivoa alfa-feto proteina, humanog horionskog gonadotropnog hormona i nekonjugovanog estriola, uključuje i nivo Inhibin A markera u serumu majke. Test se izvodi između 15 i 18 nedelje gestacije.

Inhibin A je protein koga luči ovarijum i koji inhibiše stvaranje folikulo stimulirajućeg hormona (FSH) u hipofizi. U trudnoćama sa Daun sindromom nivo Inhibin A proteina je povišen u serumu majke.

Skrining testovi koji se koriste u drugom trimstru otkrivaju trudnoće sa povećanim rizikom za Daun sindrom kod fetusa, neinvazivnim putem. Senzitivnost trostrukog skrining testa za Daun sindrom iznosi 75% uz mogućnost 5% lažno-pozitivnih rezultata. Četvorostruki skrining test je senzitivnija metoda sa otkrivanjem rizičnih trudnoća u 81% slučajeva, i 5% lažno pozitivnih. Dvostruki skrining test za Daun sindrom sa senzitivnošću od 65%, kao i trostruki i četvorostruki skrining test, otkriva visoko rizične trudnoće. Pored serumskih nivoa određenih parametara kod trudnice, određivanje konačnog individualnog rizika uključuje- godine majke, telesnu težinu, dijabetes, i dr. Rizik se izražava vred-

nostima multiple of mediana-MOM. Rizik veći od 1:300 podrazumeva visoko rizičnu trudnoću i zahteva amniocentezu radi kariotipizacije ploda.

Ultrazvučni pregled u drugom trimestru

Trizomija 21 povezana je sa hipoplazijom nosa, nuhalnim edemom, ventrikulomegalijom, anomalijama srca, duodenalnom i ezofageanom atrezijom, bubrežnim anomalijama, skraćnjem femura i humerusa, klinodaktilijom. Na ultrazvučnom pregledu u drugom trimestru trudnoće, prisustvo više anomalija jasno ukazuje na hromozomopatiju, i značajno povećava rizik od iste.

Detekcija fetalnih ćelija u majčinoj cirkulaciji

U cirkulaciji majke jedna u 103-107 ćelija sa jedrom su fetalnog porekla. Ovaj odnos se može izmeniti na jedna u 10-100 ćelija korišćenjem različitih tehnika. Npr. magnetsko ćelijsko razvrstavanje nakon spajanja magnetnim putem obeleženih fetalnih ćelija. Ili, fluorescentno aktivirajuće ćelijsko razvrstavanje, nakon obeležavanja fetalnih ćelija spajanjem fluorescentnih antitela sa specifičnim markerima na površini fetalnih ćelija. Dobijeni uzorak je i dalje veoma kontaminiran ćelijama majke te nije pogodan za klasičnu citogenetsku analizu. Međutim, upotrebom hromozom specifičnih DNK sonda, kao i fluorescentnom in situ hibridizacijom (FISH), može se posumnjati na fetalnu trizomiju prisustvom jedra sa tri signala u nekim od ćelija majčine krvi obogaćane fetalnim ćelijama. Senzitivnost ovog testa je komparabilna sa senzitivnošću serumskog skrininga ali je analiza fetalnih ćelija iz majčine krvi veoma komplikovana i zahteva visoko stručan kadar. Za sada primena ovog testa bila bi korisna u proceni rizika za Daun sindrom, nego kao dijagnostički metod.

Novija ispitivanja

Novija ispitivanja odnose se na prisustvo slobodne (vanćelijske) fetalne DNK u plazmi majke i određivanje koncentracije muške fetalne DNK, u trudnoćama sa muškim fetusima, koristeći „real time” kvantitativni PCR. U nekim ispitivanjima nivoi vanćelijske fetalne DNK u trudnoćama sa DS bili su povećani, dok u drugim nisu pokazali značajnu razliku u odnosu na normalne trudnoće.

SEQureDx[™] Trisomy 21 tehnologija je **najnovija** neinvazivna metoda koja se bazira na analizi fetalne RNK u plazmi majke za identifikaciju Daun sindroma u ranoj trudnoći. Sequenom je objavio da ova neinvazivna metoda predstavlja veliki napredak i zasnovana je na višestrukim RNK fetalnim markerima, uključujući PLAC4 gen. Rezultati ove prospektivne stuje najavljeni su za jun 2009.

PRENATALNA INVAZIVNA DIJAGNOSTIKA DAUN SINDROMA

Kada ultrazvučni i bihemijski markeri ukazuju na visok stepen rizika za Daun sindrom, neophodne su invazivne dijagnostičke procedure. Danas se najčešće, kao uzorci za prenatalnu dijagnozu, koriste horionske resice, amnionska tečnost i fetalna krv, mada se za analizu mogu uzeti i druga fetalna tkiva ili ekskreti.

Amniocenteza

Amniocenteza je invazivni dijagnostički postupak pomoću kojeg se uzima deo (15-20ml) plodove vode. Procedura se obavlja bez anestezije, provlačenjem dugačke igle za punkciju kroz trbučni zid u uterus, uz ultrazvučno praćenje položaja i manipulacije zahvata. Aspirirani uzorak tečnosti sadrži fetalni urin i deskvimirane ćelije kože, respiratornog i urinarnog trakta. Amniocenteza se najčešće izvodi između 16. i 18. nedelje trudnoće, ali se može raditi ranije već u 14. ili kasnije oko 20. nedelje trudnoće. S obzirom da je metoda invazivna prisutni su rizici kao-infekcije, fetalno krvavljenje zbog povrede pupčanika i krvnog suda posteljice, nezarastanje posteljice ili spontani pobačaj (0,5). Kod Rh negativnih trudnica, koje nose Rh pozitivnu bebu, postoji rizik od mešanja krvi majke i bebe, pa se ovim trudnicama nakon intervencije daje injekcija Rh imunoglobulina.

Vrlo rana amniocenteza (VRA) razvila se poslednjih godina zahvaljujući tehnološkom usavršavanju instrumenata i ultrazvučnih metoda. Izvodi se od 11 nedelje trudnoće. Međutim, studije su pokazale da je broj spontanih pobačaja nakon vrlo rane amniocenteze viši za 2%.

U uzorku dobijenom amniocentezom pored plodove vode nalaze se i ćelijski elementi pa se analize vrše u dva pravca- analize ćelijske kulture (kariotipizacija, DNK analiza genskih lokusa) i biohemijska ispitivanja amnionske tečnosti. Za analizu ćelijske kulture ćelije se pre analize moraju podeliti (kultivisu se), pa takva procedura traje do tri nedelje. Analiza hromozoma daje informaciju o broju i razvijenosti hromozoma. Primena FISH metode korisna je u dijagnozi Daun sindroma i može značajno skratiti vreme dobijanja rezultata. Ukoliko se sumnja na mozaicizam kod ploda potrebno je analizirati najmanje 30 ćelija.

Biopsija horionskih resica

Biopsija horionskih resica je invazivna metoda koja se zasniva na činjenici da su genske i hromozomske osobine horionskog tkiva identične sa fetalnim. Test se primenjuje u periodu 11.-13. nedelje trudnoće i ima za cilj kariotipizaciju fetusa. Procedura podrazumeva da se instrumentom, iglom ili kateterom, uzima mala količina horionskih resica sa placentе, transabdominalno ili transcervikalno što će zavistiti od položaja placentе. Intervencija se sprovodi pod kontrolom ultrazvuka. Biopsija horionskih resica nosi rizik 1% za oštećenje placentе koje može dovesti do pobačaja. Postoji veza između poprečnih anomalija eksremiteta ploda, mikrognatije i mikroglosije i biopsije horionskih resica pre desete nedelje trudnoće. Biopsija horionskih resica je koristan metod za rano otkrivanje trizomije 21 u fetusa.

Kordocenteza

Kordocenteza je invazivna procedura koja podrazumeva intrauterino uzimanje uzorka fetalne krvi. Postupak se izvodi počev od 22. nedelje gestacije perkutanom punkcijom pupčanika, u lokalnoj anesteziji i pod kontrolom ultrazvuka. Metoda je značajna jer se može koristiti i u terapijske svrhe. Pored ostalog, omogućuje brzu kariotipizaciju ploda što je važno za dijagnozu s obzirom na starost trudnoće.

Prenatalna dijagnoza Daun sindroma zahteva amniocentezu od 16-te nedelje trudnoće ili uzorke horionskih resica oko 11-te nedelje. Obe metode praćene su

izvesnim rizicima izazivanja pobačaja pa se rade samo u slučajevima koje opravdavaju faktori rizika.

Indikacije za prenatalnu dijagnozu od značaja za Daun sindrom u fetusa

- Majke preko 35. godine života
- Prethodni fetus ili dete sa Daun sindromom
- Pozitivan skrining test u prvom trimestru trudnoće
- Pozitivan skrining test u drugom trimestru trudnoće
- Ultrazvučno viđena anomalija ploda koja može biti udružena sa DS
- Hromozomska abnormalnost jednog od roditelja
- Porodična anamneza hromozomskih abnormalnosti za DS

VIŠEPLODNE TRUDNOĆE SA DAUN SINDROMOM

Višeploidne trudnoće su rezultat ovulacije i fertilizacije više od jedne jajne ćelije, kada su fetusi genetički različiti (polizigotni). U ovim trudnoćama svaki zivot razvija svoj amnion, horion i placentu. Višeploidna trudnoća može nastati i podelom jedne embrionske mase na dva ili više genetički identičnih fetusa (monozigotni). U zavisnosti od dana podele embrionske mase moguće je da postoji samo jedna posteljica, amnionska kesa ili čak zajednički organi; ili pak da svaki od monozigotnih fetusa ima svoju amnionsku kesu i placentu.

Oko 1% svih trudnoća su blizanačke, od kojih su dve trećine dizigotne, a jedna trećina je monozigotna. U poslednje dve decenije broj blizanačkih trudnoća je porastao, uglavnom dizigotnih. Ovaj porast je verovatno posledica rađanja dece u kasnijim godinama i sve veće primene tehnika asistirane reprodukcije.

Višeploidne trudnoće nose povećan rizik od- pobačaja, perinatalnog mortaliteta, prevremenog porođaja, intrauterinog zastoja u rastu i razvoju ploda, preklampsije, smrti jednog fetusa, sindroma interblizanačke transfuzije, i dr.

Monozigotni blizanci su obično konkordantni za Daun sindrom, dok dizigotni blizanci ne pokazuju veću konkordantnost za sindrom nego što bi to bilo slučajno. Opisani su parovi monozigotnih blizanaca od kojih je jedan imao DS a drugi nije, što se može objasniti nerazdvajanjem hromozoma u I mitotičkoj deobi primarno trizomočnog zigota.

Prenatalna dijagnoza Daun sindroma kod višeploidnih trudnoća je komplikovanija u odnosu na jednoploidne trudnoće. Prvo, tehnike invazivnih ispitivanja mogu dati nesigurne rezultate ili mogu biti povezane sa višim rizikom od pobačaja; drugo, jedan fetus može biti bolestan a drugi ne, pa bi jedna od opcija bila selektivni fetocid. Selektivni fetocid može dovesti do spontanog pobačaja ili prevremenog porođaja i nekoliko meseci posle intervencije.

Godine života majke

Kod dizigotnih trudnoća rizik za Daun sindrom, u odnosu na godine života majke, za svakog blizanca je isti kao i kod jednoploidnih trudnoća. To znači da je mogućnost da bar jedan fetus ima trizomiju 21 dva puta veća nego kod jednoploidnih trudnoća. Kako se učestalost dizigotnih trudnoća povećava sa godinama majke, povećava se udeo blizanaca sa hromozomopatijama, pa i Daun sindromom.

Ako je trudnoća monohorionska, u slučaju da je trizomija 21 prisutna, oba fetusa će biti zahvaćana, sa jednakim rizikom kao u jednoploidnoj trudnoći. Kod

dihorionske trudnoće verovatnoća za diskordantnost fetusa za Daun sindrom je dva puta veća nego kod jednoplodne trudnoće, a rizik da oba fetusa budu zahvaćena jednak je kvadratu odnosa jednoplodnog rizika.

Skrining test za DS kod blizanačke trudnoće u prvom trimestru

Biohemijski test. Kod normalne blizanačke trudnoće medijana slobodnog beta-hCG-a i PAPP-A u serumu majke iznosi oko 2 MoM. U blizanačkim trudnoćama sa Daun sindromom nivo medijane beta-hCG-a je značajno viši, a PAPP-A niži nego kod normalnih blizanaca.

Debljina nuhalne translucence. Merenjem nuhalne translucencije, u skriningu trizomije 21 kod dihorionskih blizanaca, stepen detekcije iznosi 75-80% uz 5% lažno pozitivnih rezultata po fetusu tj. 10% po trudnoći (Sebire1996). Individualni rizici za trizomiju 21 izračunavaju se za svaki fetus posebno, na osnovu izmerene nuhalne translucence fetusa i starosti majke. Ukoliko je jedan fetus sa DS a drugi nije, prisustvo ultrazvučno vidljivih markera (fetalna NT) omogućuje identifikaciju aficiranog blizanca u slučaju da se roditelji odluče za selektivni fetocid.

Kod monohorionskih trudnoća stopa lažno pozitivnih rezultata skrininga iznosi 8% po fetusu odnosno 14% po trudnoći.

Rizik za Daun sindrom izračunava se za svaki fetus posebno- fetalna NT i godine života majke, a zatim srednji rizik oba fetusa daje rizik trudnoće kao celine.

Kobinacijom izmerene nuhalne translucence i nivoa slobodnog beta- hCG-a i PAPP-A u serumu majke, može se identifikovati 85-90% trudnoća sa trizomijom 21 uz lažno pozitivne rezultate od 10% (Spencer i Nicolaides 2003).

Biohemijski skrining za DS u drugom trimestru trudnoće

Kod blizanačkih trudnoća medijane za serumske markere AFP, hCG i inhibin-A su oko dva puta veće nego kod jednoplodnih trudnoća. Ovim skrining testom kod blizanačke trudnoće identifikuje se oko 45% fetusa sa trizomijom 21, uz 5% lažno pozitivnih rezultata (Cuckle 1998).

Podaci ukazuju da je skrining test u drugom trimestru manje efikasan, a skrining pozitivan rezultat ne daje informaciju koji od fetusa je sa Daun sindromom.

Invazivne dijagnostičke procedure kod blizanačkih trudnoća

Biopsija horionskih resica. Biopsija horionskih resica kod blizanačkih trudnoća je sa rizikom od pobačaja od oko 1%. Takođe, u oko 1% trudnoća može nastati dijagnostička greška zbog uzimanja dva uzorka iz iste posteljice ili zbog međusobne kontaminacije. Ipak, prednost ove metode je u ranom otkrivanju fetusa sa Daun sindromom i omogućava sigurniji selektivni fetocid. Selektivni fetocid posle 16 nedelja gestacije je sa trostrukim povećanjem rizika od spontanog pobačaja u odnosu na period pre 16 nedelja.

Amniocenteza. Kod blizanačke trudnoće amniocenteza daje pouzdan kariotip oba fetusa, ali je rizik od pobačaja zbog intervencije oko 2%.

DAUN SINDROM karakteriše specifičan fenotip koji je posledica ekstra kopije genetičkog materijala hromozoma 21 (kompletnog ili dela hromozoma). Godine starosti majke jasno ukazuju na povezanost rađanja dece sa ovom trizomijom. S obzirom da godine majke nisu dovoljan skrining marker, formirani su kritejumi za izdvajanje visoko rizičnih trudnoća u prvom i drugom trimestru.

Skrining test u prvom trimestru trudnoće omogućuje-

Neinvazivnu ranu detekciju povećanog rizika za Daun sindrom kod fetusa.

- Ukoliko je skrining test pozitivan pristupa se biopsiji horionskih resica radi potvrde dijagnoze. Ili ako se ovaj period propusti, zbog neodlučnosti roditelja, ostaje mogućnost amniocenteze u drugom trimestru trudnoće.
- Veću senzitivnost u otkrivanju fetusa sa trizomijom 21 (95-97%) u odnosu na skrining test u drugom trimestru trudnoće (65-70%).
- Ultrazvučno mogu biti otkriveni neki plodovi sa rizikom za srčani defekt

Skrining test u prvom trimestru podrazumeva 5% lažno pozitivnih rezultata, te i ovim majkama biva predložena neka dijagnostička procedura. Novija istraživanja pokazuju da je serumski nivo PAPP-A niži i u trudnoćama začetim asistiranom reproduktivnim tehnikama (ART), što povećava stepen lažno pozitivnih rezultata u skriningu za Daun sindrom.

Skrining test u drugom trimestru trudnoće

Skrining test u drugom trimestru trudnoće pokazuje manju senzitivnost (65-70%) u odnosu na prvi trimestar (95-97%), ali je svakako koristan u selekciji visoko rizičnih trudnoća. Dijagnostička metoda kojoj se pristupa kod test pozitivnih trudnoća je amniocenteza.

Ultrazvuk

Tehnika ultrazvučnog monitoringa postala je integralni metod praćenja razvoja embriona – fetusa, ali dugo unazad detekcija anomalija ovom metodom bila je moguća tek u drugom trimestru. Nove tehnologije sa visokom rezolucijom skeniranja omogućile su, u visokom procentu, utvrđivanje anomalija već u prvom trimestru. Za otkrivanje trudnoće sa Daun sindromom, merenje nihalne translucencije ploda i odsustvo nosa u prvom trimestru, povećale su senzitivnost testa na 97%.

Dijagnostičke procedure

Biopsija horionskih resica, amniocenteza i kordocenteza, kao invazivne metode nose određeni rizik od pobačaja, mada je on danas zahvaljujući savremenoj tehnologiji i iskusnom kadru sveden na minimum (0,5-1% za amniocentezu, 1% za biopsiju horionskih resica).

Blizanačka trudnoća

Blizanačke trudnoće zahtevaju poseban pristup zbog svoje kompleksnosti. Kada oba fetusa imaju Daun sindrom roditelji se obično odlučuju za prekid trudnoće. U trudnoćama u kojima je jedan fetus sa trizomijom 21 uobičajeno rešenje je selektivni fetocid, iako je rizik od pobačaja trostruko veći ako se izvodi posle 16 nedelje gestacije.

Etičke i psihološke implikacije

Svaka žena ima rizik da njen fetus / dete ima hromozomopatiju - Daun sindrom. Da bi se izračunao individualni rizik, potrebno je uzeti u obzir rizik godina života majke i gestacijske starosti i pomnožiti ga sa nekoliko faktora koji zavise od čitavog niza skrining testova koji se rade tokom trudnoće. Svaki od testova ima svoje prednosti i mane, ali ne mogu otkriti sve potencijalne probleme. Za svaki od testova postoji period u trudnoći kada ga je najbolje primeniti. Pošto

su dijagnostičke procedure invazivnog karaktera odluka o primeni neke od njih ostaje na roditeljima.

Mnoga istraživanja pokazuju da majkama nije uvek unapred jasno izloženo koje su mogućnosti, prednosti i mane nekog skrining ili dijagnostičkog testa. Niti je svaka buduća majka podjednako pripremljena da prihvati informaciju o Daun sindromu kod ploda ili nekoj drugoj anomaliji, kao i o neophodnosti brzog donošenja odluke o prekidu ili nastavku trudnoće.

Potrebno je obaviti posebne razgovore sa majkama kod kojih je jasno otkriven Daun sindrom, a kod onih u prvom trimestru, predlog prekida takve trudnoće treba da bude jasno i eksplicitno objašnjen od strane stručnjaka. Posebno što je prekid trudnoće te starosti mnogo jednostavniji i manje rizičan. Obično, bez obzira na emocionalne probleme vezane za saznanje da je plod trizomičan, pacijentkinja relativno brže prevazilazi psihosociološki stres, ukoliko je stav stručnjaka jasniji i bez ostavljanja bilo kakvih dilema.

ZAKLJUČAK

S obzirom na neinvazivnost skrining metoda i posebno visoku senzitivnost testova za Daun sindrom fetusa u prvom trimestru trudnoće, potrebno je svim trudnicama predložiti ovakav vid testiranja. Ukoliko se propusti ovaj period ostaje mogućnost skrining testa u drugom trimestru trudnoće. Kod visoko rizičnih trudnoća neophodna je neka od invazivnih dijagnostičkih procedura radi kariotipizacije ploda i potvrde dijagnoze. Budućim majkama starijim od 35 godina odmah se preporučuje neka od invazivnih dijagnostičkih metoda, zbog visokog rizika za rađanje deteta sa Daun sindromom.

LITERATURA

1. Berkowitz, R.L, Roberts, J., Minkoff, H. (2006). Maternal Age-Based Prenatal Genetics Testing-Reply. *JAMA* 296:930-930.
2. Malone, F.D., D'Alton, M.E. (2003). First-trimester screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 102:1066-1079.
3. Mitrović, M. (2007). Značaj sonografije u nadzoru embrionalnog razvoja tokom prvog tromesečja. Magistarska teza. Beograd.
4. Morris, J.K., Mutton, D.E., Alberman, E. (2002). Revised estimates of maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *J Med Screen* 9:2-6.
5. Nicolaides, K.H., Azar, G., Byrne, D., Mansur, C., Marks, K. (1992). Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 304:867-869.
6. Ninković, D. (2007). Medicinska genetika. Beograd: Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju.
7. Sebire, N.J., Snijders, R.J.M., Hughes, K., Sepulveda, W., Nicolaides, K.H. (1996a). Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *BJOG* 103:999-1003.
8. Smith/Bindman et al. (2001). Second trimester ultrasound to detect fetus with Down syndrome. *JAMA* 285(8):1044-1055.
9. Spencer, K., Nicolaides, K.H. (2003). Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in one-stop clinic: a review of three years experience. *BJOG* 110:276-80.

10. Wald, N.J., Rodeck, C., Hackshaw, A.K., Walters, J., Chitty, L., Mackinson, A.M. (2003). First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 7:1-77.
11. Wax, J.R., Pinette, M.G., Cartin, A., Blackstone, J. (2009). Second-Trimester Genetics Sonography After First/Triemester Combinated Screening for Trisomy 21. *J Ultrasound Med* 28:321-325.

PRENATAL DIAGNOSIS OF DOWN SYNDROME – MODERN APPROACH

Jasmina Maksić, Dragan Ninković

University of Belgrade - Faculty of Special Education and Rehabilitation

Summary

Down syndrome or chromosome 21 trisomy, is the most common form of mental retardation associated with specific physical features. Since the relationship between maternal age and the incidence of this syndrome has been proven long ago, common approach to older pregnant women is to advise invasive diagnostic procedures. However, older mothers are responsible for 30% of children with Down syndrome, so now more attention is focused on younger mothers although they have lower risk of having a fetus with Down syndrome. Nevertheless, it is not necessary to expose every pregnant woman to invasive diagnostic procedures, so new ways of determining high risk pregnancies were looked for. In late eighties of 20th century new non-invasive screening method was found. Besides maternal age, it took into consideration the concentration of various fetoplacental products in the bloodstream of mother – AFP, hCG, nE3 and inhibin A. This screening test can identify 70% of fetuses with trisomy 21 in the second trimester. During nineties of the last century, a new screening method was introduced – it correlated maternal age and the thickness of fetal nuchal translucence (NT) in the first trimester. This method can identify about 75% of fetuses with Down syndrome. If this test is combined with biochemical screening of beta-hCG and PAPP they can uncover 85-90% of Down syndrome fetuses. In the year of 2001 it was found out that it was not possible to see the nasal bone by ultrasound between 11 and 13+6 weeks of gestation. This information along with screening in the first trimester, increases the detection of trisomy 21 to 95-97%, which represents a false –positive rate of 5%. These methods have enabled us to identify high risk pregnancies and reduce the number of invasive procedures. Since screening tests can only point to high risk pregnancies, invasive diagnostic methods like biopsy of chorionic villi and amniocentesis remain valuable in the diagnosis of Down syndrome in fetus.

Key words: Down syndrome, prenatal diagnosis, first trimester screening test, second trimester screening test.