

# Procjena nepovoljnog ishoda trudnoće kombiniranim testom probira.

---

Taslak, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:038316>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-15**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Tea Taslak**

**PROCJENA NEPOVOLJNOG ISHODA**  
**TRUDNOĆE KOMBINIRANIM TESTOM**  
**PROBIRA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Tea Taslak**

**PROCJENA NEPOVOLJNOG ISHODA  
TRUDNOĆE KOMBINIRANIM TESTOM  
PROBIRA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Rad je ostvaren u: Klinički bolnički centar Osijek

Mentor rada: doc. dr. sc. Andrijana Muller, dr. med.

Rad ima: 24 lista, 4 tablice i 2 slike.

## SADRŽAJ

1. UVOD	
1.1. Prenatalno testiranje.....	1
1.1.2. Prenatalni dijagnostički testovi.....	1
1.1.3. Prenatalni testovi probira.....	3
1.2. Kombinirani test probira .....	5
2. CILJ.....	7
3. ISPITANICI I METODE.....	8
3.1. Ustroj studije .....	8
3.2. Ispitanici .....	8
3.3. Metode.....	8
3.4. Statističke metode.....	8
4. REZULTATI .....	9
5. RASPRAVA.....	13
6. ZAKLJUČAK.....	17
7. SAŽETAK.....	18
8. SUMMARY .....	19
9. LITERATURA .....	20
10. ŽIVOTOPIS .....	24

Popis kratica:

AFP – alfa fetoprotein

CRL – dužina tjeme – trtica (eng. *crown rump length*)

CVS – biopsija korionskih resica (eng. *chorionic villus sampling*)

IVF – *in vitro* fertilizacija

MOM – višekratnik medijana (eng. *multiple of the median*)

NIPT – neinvazivno prenatalno testiranje

NT – nuhalno prosvjetljenje (eng. *nuchal translucency*)

PAPP-A – plazmatski protein trudnoće A (eng. *pregnancy-associated plasma protein A*)

PUBS – perkutana aspiracija pupkovine (eng. *percutaneous umbilical blood sampling*)

RACZ – rana amniocenteza

T13 – trisomija 13 (Patau sindrom)

T18 – trisomija 18 (Edwards sindrom)

T21- trisomija 21 (Down sindrom)

cffDNA – slobodna cirkulirajuća fetalna DNA (eng. *cell free fetal DNA*)

nE3 – nekonjugirani estriol

sl.β-hCG – slobodni beta lanac humanog korionskog gonadotropina

β-hCG – beta humani korionski gonadotropin

## 1. UVOD

### 1.1. Prenatalno testiranje

Prenatalno testiranje podrazumijeva provođenje ultrazvučnih, biokemijskih, citogenetičkih i molekularnih metoda kojima se ispituje zdravstveno stanje ploda. Svrha prenatalnog testiranja je pravovremeno otkrivanje patološkog stanja ili bolesti ploda radi razrješenja genetičkih sumnji, donošenja informiranih odluka i / ili provođenja medicinskih postupaka (1,2).

Prenatalno testiranje uključuje testove probira i dijagnostičke testove. Testovi probira namijenjeni su svim trudnicama, neovisno o anamnestičkim podacima. Pokazuju postoji li povećani rizik za određenu bolest ili patološko stanje ploda, ali nisu dovoljno točni da bi se smatrali dijagnostičkim testovima. Trudnice koje imaju povećani rizik na probirnim testovima upućuju se na dijagnostičke testove koji predstavljaju invazivno testiranje kako bi se postiglo isključenje ili potvrda dijagnoze (1).

#### 1.1.2. Prenatalni dijagnostički testovi

Današnje metode invazivne prenatalne dijagnostike jesu: amniocenteza, biopsija korionskih resica, kordocenteza i placentocenteza. U skladu s metodom izbora, za citogenetičku analizu rabe se stanice plodove vode, kultura korionskih resica, odnosno tkiva posteljice, te fetalna krv iz pupkovine (3). Potreba za pravovremenim otkrivanjem patologije ploda potaknula je razvoj različitih metoda dijagnostike te invazivna prenatalna dijagnostika danas zauzima značajno mjesto u fetalnoj medicini (4).

Svakom invazivnom postupku bi trebalo prethoditi detaljno savjetovanje, pokrivajući očekivanu korist zahvata, rizike i tehničke aspekte. Trenutne indikacije za invazivno prenatalno testiranje uključuju povećani rizik za kromosomske abnormalnosti fetusa, povećan rizik za nasljedne genetske bolesti i povećan rizik za neke od perinatalnih infekcija, što podrazumijeva (1,5):

- Dob trudnice > 35 godina (sama uznapredovala dob trudnice ne smatra se indikacijom, iako je u nekim zemljama još uvijek među prihvaćenim kriterijima za invazivno prenatalno testiranje);
- opterećena obiteljska ili reproduktivna anamneza (strukturne promjene kromosoma ili genetički poremećaji roditelja, dokazani kromosomski ili genetički poremećaji u

prethodnim trudnoćama, malformacije ploda u prethodnim trudnoćama, habitualni pobačaj);

- abnormalan ultrazvučni nalaz;
- povišen rizik nakon prenatalnih testova probira;
- psihološki razlozi;
- ostalo (teratogeni i mutageni agensi, konsagvinitet roditelja).

Amniocenteza najstarija je i ostaje najčešće primjenjivanom metodom invazivnog prenatalnog testiranja (4). Prvotno je opisana u 19. stoljeću (Prochownik, 1877) kao terapija polihidramnija u trudnoći (6). Međutim, prve analize amnijske tekućine u svrhu prikupljanja genetskih informacija slijede tek krajem 1960-ih godina (7). Rana amniocenteza (RACZ) najčešće se izvodi između 15. i 20. tjedna trudnoće. Pod ultrazvučnim se navođenjem punkcijom kroz trbušnu stijenku aspirira 15 – 20 ml plodove vode (aspirira se po 1 ml za svaki tjedan trudnoće) (8,9). Rezultati pretrage gotovi su za 2 – 3 tjedana (1). Vrlo rana amniocenteza se odnosi na zahvat koji se izvodi prije 15-tog tjedna trudnoće (obično između 12. i 14. tjedna). Tada je zbog većeg broja i vijabilnosti fetalnih stanica moguće rezultate dobiti i ranije (za 7 – 10 dana). Razlog zašto vrlo rana amniocenteza nije zamijenila klasičnu, ranu amniocentezu je veći rizik od spontanih pobačaja nakon zahvata (4).

U pokušaju pronalaženja metode za raniju prenatalnu dijagnostiku, krajem 1960-ih izvedena je prva biopsija korionskih resica (CVS). Intenzivnije se počela upotrebljavati tek 1980-ih godina (7). Razvojem ultrazvučne tehnologije u tom razdoblju omogućeno je da se invazivne metode rade pod kontrolom ultrazvuka kako bi se izbjegla nepreciznost zahvata. CVS može se primijeniti od 10. do 14. tjedna trudnoće (transcervikalnim ili transabdominalnim putem) uz ultrazvučno navođenje, a za većinu biokemijskih i molekularnih analiza dovoljno je 1 – 10 dana. Osnovna prednost je dobivanje rezultata već u prvom tromjesečju trudnoće što omogućuje raniji prekid trudnoće u slučaju patologije ploda (1,4). Može se primijeniti i nakon 14. tjedna trudnoće, pri čemu se zahvat naziva placentocenteza, najčešće u slučaju manjka amnijske tekućine (oligohidramnij) ili ako je potrebna veća količina DNA nego li se može dobiti amniocentezom (3).

Glavni nedostaci CVS-a naspram RACZ-a jesu veći rizik za spontani pobačaj i 1 – 2 % mogućnost placentarnog mozaicizma (nepoklapanje kariotipa posteljice i ploda) (3).



Kordocenteza (PUBS, perkutana aspiracija krvi pupkovine) je metoda koja se izvodi nakon 18. tjedna trudnoće (najčešće između 18. i 22. tjedna). Primjenjuje se u slučaju provjere nalaza mozaicizma, te omogućuje izravan pristup fetalnom tkivu za procjenu fetalnog hematološkog statusa (3).

Rizik za spontani pobačaj nakon amniocenteze iznosi 0,1 – 1 %, za biopsiju korionskih resica 0,2 – 2 %, a za kordocentezu 1 – 2 % (5). Ostale komplikacije invazivnih metoda jesu maternične kontrakcije, prijevremeni porod, otjecanje plodne vode, krvarenje ploda ili majke, abrupcija posteljice, infekcija, ozljede te Rh imunizacija. Metode invazivnog prenatalnog testiranja koje se najčešće primjenjuju su CVS u prvom tromjesečju i RACZ u drugom tromjesečju trudnoće (1).

### **1.1.3. Prenatalni testovi probira**

Testovi probira namijenjeni su svim trudnicama i uključuju mjerenje biokemijskih markera iz majčina seruma i podatke dobivene ultrazvukom, uzimajući u obzir i neke biološke i patofiziološke čimbenike, ponajprije dob trudnice. Tu spada i novija metoda probira, analiza slobodne fetalne DNA (cffDNA) iz majčina seruma. Neinvazivno prenatalno testiranje (NIPT) je termin koji se danas uglavnom odnosi na analizu cffDNA. Iako je NIPT visokodiferentna tehnika i dalje se ne smatra dijagnostičkim testom nego naprednom metodom probira. Primjenom probirnih testova smanjuje se potreba za metodama invazivne prenatalne dijagnostike prilikom kojih može doći do komplikacija. Stoga su najvažnije prednosti neinvazivnih metoda nad invazivnim što ne nose nikakav rizik za majku ili plod i dostupne su široj populaciji trudnica (1,2).

Počeci prenatalnog probira započinju razvojem ultrazvuka 50-ih godina 20. stoljeća, zaslugom škotskog znanstvenika Iana Donalda i njegovih suradnika (10,11). Razvojem fetalne ultrasonografije bolnice su 1980-ih počele provoditi ultrazvučni probir na fetalne abnormalnosti u 20. tjednu trudnoće. U istom je razdoblju uspostavljena povezanost između povišenih razina AFP-a u serumu trudnice i oštećenja neuralne cijevi što je dovelo do otkrića ostalih biokemijskih biljega (12,13). Biokemijski se biljezi u sklopu prenatalne dijagnostike u Hrvatskoj određuju od 1994. godine (14).

Ultrazvučni i biokemijski biljezi koji se danas upotrebljavaju u prenatalnom probiru jesu: nuhalno prosvjetljenje (NT), dodatni ultrazvučni biljezi u prvom tromjesečju (prisutnost ili odsutnost nosne kosti, protok kroz ductus venosus i trikuspidalna regurgitacija), alfa-

fetoprotein (AFP), nekonjugirani estriol (nE3), humani korionski gonadotropin (hCG), inhibin A i plazmatski protein trudnoće A (PAPP-A) (1,15).

Testovi probira koji se danas koriste jesu:

1. Kombinirani test probira u prvom tromjesečju (10. – 14. tjedan). Kombinacijom biokemijskih biljega (PAPP-A i sl.β-hCG) i ultrazvučnog biljega (NT) izračunava se zajednički rizik (4).
2. Trostruki test u drugom tromjesečju (15. – 18. tjedan) koji uključuje 3 biokemijska biljega: AFP, sl.β-hCG i nE3 (4).
3. Četverostruki test u drugom tromjesečju (15. – 18. tjedan) koji uključuje 4 biokemijska biljega: AFP, sl.β-hCG i nE3 i inhibin A (4).
4. Testovi u kojima se kombiniraju biljezi 1. i 2. tromjesečja: integrirani probir, serumski integrirani probir, sekvencijski probir i uvjetovani sekvencijski probir (4,8).
5. NIPT je metoda probira koja danas ima najveću osjetljivost i specifičnost za uobičajene fetalne aneuploidije. Izvodi se od 10. tjedna gestacije pa nadalje, sukladno porastu udjela cfDNA što je i glavna prednost za razliku od konvencionalnih testova čija je dijagnostička vrijednost ograničena na stupanj trudnoće. Ograničenje NIPT-a je što u mnogim zemljama ne postoje službene nacionalne smjernice za njegovo provođenje te u većini slučajeva zdravstveno osiguranje ne pokriva ovu metodu prenatalnog probira. Uz to se radi o komercijalno dostupnim genetičkim testovima koji se ponekad krivo interpretiraju jer uz njih nedostaje adekvatno genetičko savjetovanje (1,16).

Uzrok lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata prilikom prenatalnog probira, odnosno ograničene osjetljivosti i specifičnosti, su različite biološke i analitičke varijacije koje se odnose na razine biokemijskih markera u majčinom serumu. U biološke varijacije spadaju dob, tjelesna težina, rasna i etička pripadnost, pušenje, kronične metaboličke bolesti (npr. dijabetes), višeploidne trudnoće i drugo. Za analitičkih varijacije su bitni načini uzorkovanja, pohrana i transport uzoraka, svojstva imunohistokemijskih metoda te razlike matematičkih modela korištenih za izračun rizika (4).

S obzirom da se razine biokemijskih markera mijenjaju tokom trudnoće, krivo određeni gestacijski tjedan u vrijeme uzimanja uzorka jedan je od najčešćih razloga zašto dolazi do pogreške u izračunu individualnog rizika trudnice (1). Za izračun rizika se koncentracije biokemijskih biljega preračunavaju u MoM vrijednosti (eng. *multiple of the median*, *višekratnik medijana*) tako da se koncentracija određenog biljega podijeli poznatim

medijanom tog biljega koji je specifičan za gestacijski tjedan i kontrolne trudnoće (euploidne, neugrožene trudnoće) (1,14). MoM vrijednost predstavlja omjer između izmjerene i očekivane vrijednosti za taj gestacijski tjedan te normalizira raspodjelu razina određenog biokemijskog markera i omogućuje usporedbu rezultata iz različitih laboratorija i populacija (8,14). Dobiveni omjer vjerojatnosti se na kraju množi s podatkom za prevalenciju određenog sindrom za danu dobnu skupinu trudnica kako bi se dobio konačni rizik. Tumačenje izračunatog rizika je omogućeno usporedbom s graničnom rizikom (eng. *cut-off*), koji je dogovorno odabran. Najčešće je raspon definiran od 1 : 200 – 1 : 300 što ovisi o pojedinom matematičkom modelu. Pri izračunu rizika moguće je uzeti u obzir i druge čimbenike te umanjiti njihov utjecaj: tjelesna težina, dijabetes, pušenje (koje utječe i na ishod trudnoće), T21 u prijašnjim trudnoćama i drugo. Neke pak druge čimbenike koji potencijalno utječu na izračun rizika nije moguće uvrstiti u korekciju (4,14,17).

## 1.2. Kombinirani test probira

Biokemijski se probir u prvom tromjesečju trudnoće u Hrvatskoj provodi od 2006. godine. Stope otkrivanja T21 za kombinirani test probira kreću se u rasponu od 79 – 87 %, sa stopom lažno pozitivnih rezultata od 5 %. Stope otkrivanja za T18 i T13 su približno 90 %, uz stopu lažno pozitivnih rezultata od 2 %. S obzirom da je životna dob trudnice najznačajniji čimbenik koji a priori (prije pretrage) utječe na pouzdanost probiranja, kod starijih trudnica postoji veća stopa otkrivanja zbog veće vjerojatnosti pozitivnog rezultata ali i veća stopa lažno pozitivnih rezultata (8,14). Budući da je osjetljivost i specifičnost za detekciju kromosopatija različita za pojedine komponente probira, potrebno je analizirati koje su najviše pridonijele pozitivnom rezultatu. U prvom tromjesečju stopi lažno pozitivnih rezultata najviše pridonose dob trudnice i sl.β-hCG jer su najmanje specifični, dok su NT i PAPP-A najosjetljiviji. Pouzdanost pojedinih komponenti probira ovisi o gestacijskom tjednu u kojem je vršeno mjerenje (14). Primjerice, PAPP-A je bolji pokazatelj rizika u 10. tjednu nego u 13. tjednu trudnoće jer je razlika u njegovim koncentracijama između trisomičnih i euploidnih trudnoća veća u ranijim tjednima gestacije. Suprotno tome razlike u konc. β-hCG su veće s povećanjem gestacijske dobi (8,18). Istraživanja pokazuju da su kod T21 koncentracije sl.β-hCG u majčinom serumu povišene, a razine PAPP-A snižene. Kod T18 i T13 koncentracije su obadva biokemijska biljega snižene, a kod poremećaja spolnih kromosoma koncentracija sl.β-hCG u majčinom serumu je u granicama normalne, dok je PAPP-A snižen (8,19). Molekularne studije pokazuju da trofoblast u trudnoćama s T21 pokazuje izrazito povećanje β-hCG mRNA i malo manje povećanje α-hCG mRNA, što

sugerira da je jedan od uzroka visoke razine slobodnog  $\beta$ -hCG u serumu majke povećana proizvodnja i izlučivanje od strane posteljice (18). PAPP-A je metaloproteinaza koja cijepa tri IGFBP-a: IGFBP-2, -4 i -5; oslobađajući IGF, koji djeluje kao stimulaturna molekula za fetalni rast i maturaciju, u blizini njegovog receptora. Stoga nekoliko kliničkih studija pronalazi povezanost između niskih razina PAPP-A u prvom tromjesečju i disfunkcije posteljice (19). Komplikacije koje su povezane s niskom razinom PAPP-A jesu: prijevremeni porod, IUGR, gestacijska hipertenzija, preeklampsija, veći rizik od gubitka fetusa (4,8). Iz toga proizlazi da navedeni patofiziološki čimbenici, koji ne moraju imati veze s aneuploidijom, mogu utjecati na koncentraciju biokemijskih biljega i umanjiti pouzdanost probirnih testova. S druge strane mogu ukazati na prijeteći nepoželjni ishod čak i kada trudnica ima nizak rizik za aneuploidiju (20).

## 2. CILJ

Ciljevi ovog rada jesu:

1. Odrediti učestalost detekcije kromosomopatija kombiniranim testom probira.
2. Ispitati postoje li razlike u ishodu trudnoća prema dobnim skupinama trudnica.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Studija je presječna s povijesnim podacima (20).

#### 3.2. Ispitanici

Kombiniranom testu probira u KBC-u Osijek, u razdoblju od 4. siječnja 2018. godine do 11. lipnja 2021. godine, pristupilo je 1303 trudnica. Sve trudnoće su bile jednopodne. U istraživanju je sudjelovalo 603 trudnica i 596 novorođenčadi, jer je u preostalom broju trudnoća bila dovršena u drugim ustanovama te nije bilo moguće pratiti ishod. Iz istraživanja je isključeno 8 trudnica koje su spontano pobacile, a nije učinjena kariotipizacija ploda.

#### 3.3. Metode

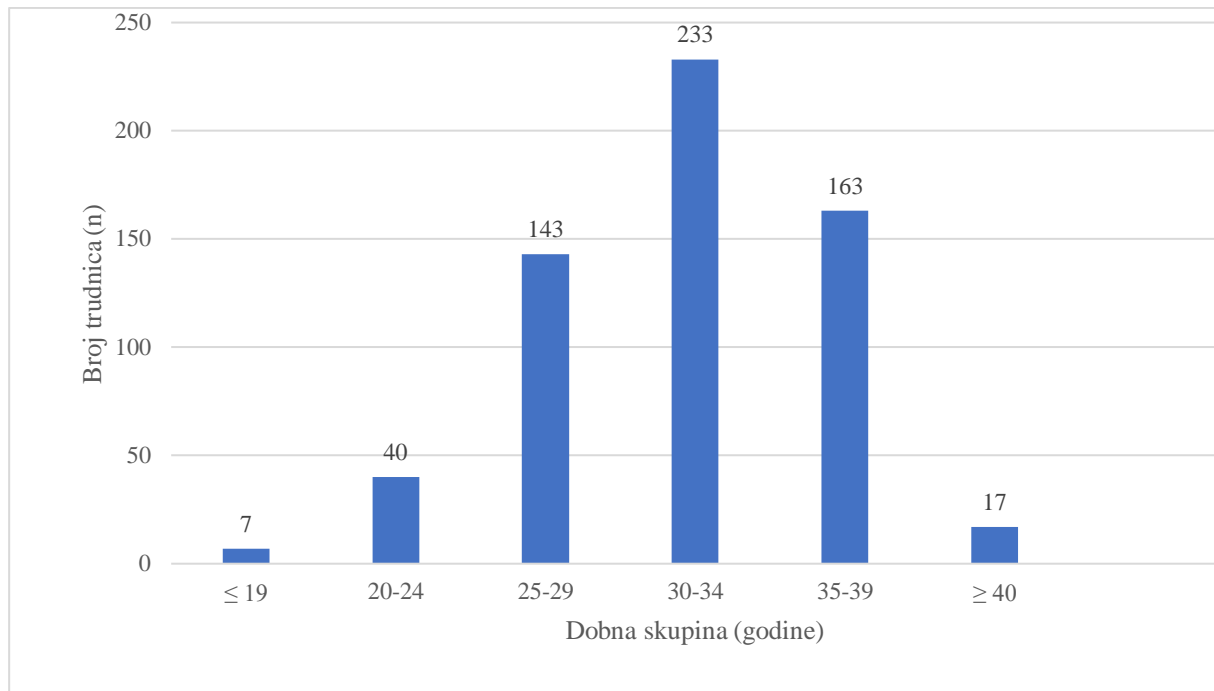
Podatci su prikupljeni koristeći bazu podataka Kliničkog zavoda za laboratorijsku dijagnostiku, Klinike za ginekologiju i opstetriciju te Klinike za pedijatriju KBC Osijek. Kombinirani test probira izvodi se u trudnica od 10 + 1 do 13 + 0 tjedna trudnoće, prema licenciranom programu Prisca, kojim raspolaže Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC Osijek. Iz programa su zabilježeni podatci o dobi trudnice (dob u vrijeme stvarnog ili procijenjenog vremena poroda), gestacijskom tjednu, dužini tjeme-trtica (CRL, mm), NT (MoM), sl.β-hCG (MoM), PAPP-A (MoM). Individualni rizik za trisomiju 21 i trisomiju 18/13 izračunat je na temelju podataka dobivenih ultrazvučnom dijagnostikom (debljina nuhalnog prosvjetljenja) i podataka dobivenih krvnom pretragom (laboratorijski čimbenici iz periferne krvi trudnice: sl.β-hCG i PAPP-A), uzevši u obzir i dob trudnice. Vrijednosti MoM-a korigirane su prema dijabetesu, pušenju i tjelesnoj težini trudnice. Omjer 1 : 250 uzet je kao granični rizik. Iz otpusnih pisama i baze podataka Klinike za ginekologiju i opstetriciju i Klinike za pedijatriju zabilježene su fetalne i maternalne komplikacije te kromosomopatije.

#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu su korišten statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.014 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021).

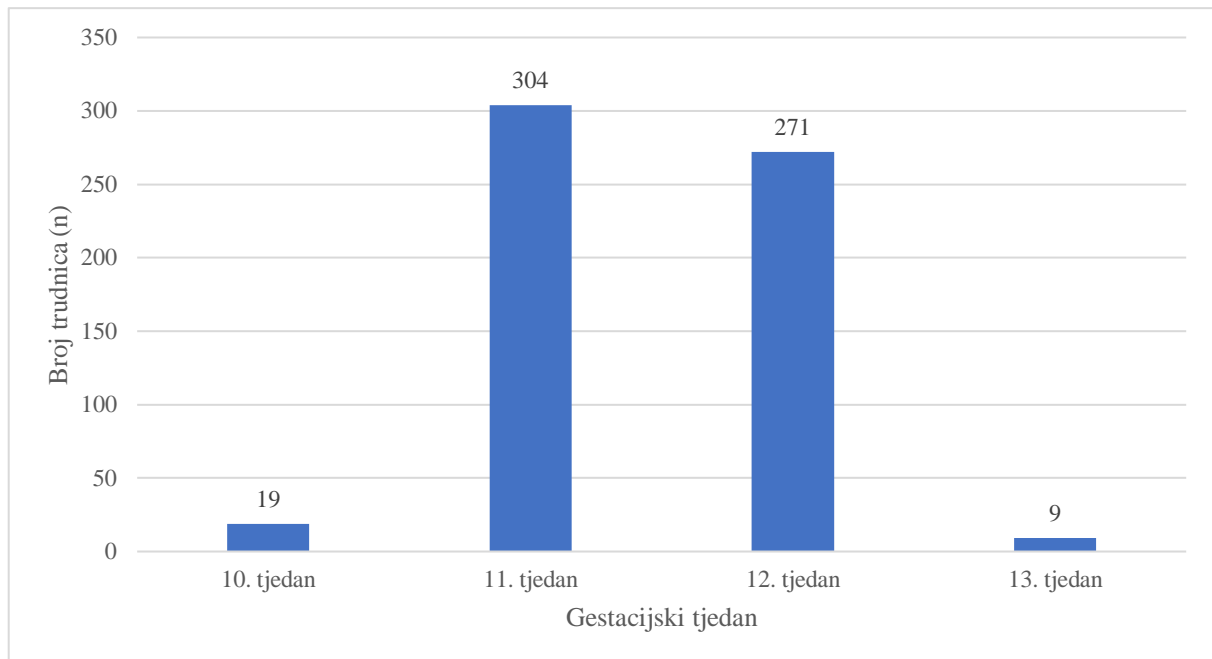
#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 603 ispitanica čiji medijan dobi iznosi 32 godine (interkvartilnog raspona od 29 do 35 godina). U skupini visokorizičnih trudnica po dobi nalazilo se njih 180 (29,85 %). 17 (2,82 %) trudnica je imalo 40 ili više godina, a 7 (1,16 %) ih je bilo mlađe od 20 godina (Slika 1).



Slika 1. Raspodjela trudnica prema dobnim skupinama

Medijan gestacijske dobi iznosio je 83 dana (interkvartilnog raspona od 80 do 86 dana), a medijan vrijednosti CRL-a 51,70 mm (interkvartilnog raspona od 46,60 do 56,85 mm). Najveći broj ispitanica, njih 304 (50,41 %) pristupilo je kombiniranom testu probira u 11. tjednu trudnoće, a najmanji broj, njih 9 (1,49%) u 13. tjednu trudnoće (Slika 2).



Slika 2. Raspodjela trudnica prema gestacijskom tjednu na dan testiranja.

Od ukupnog broja ispitanica koje su sudjelovale u istraživanju, u skupini visokorizičnih trudnica za aneuploidije prema kombiniranom testu probira, nalazilo se njih 31 (5,14 %). Od njih je 27 (87,10 %) ispitanica imalo povišen rizik za trisomiju 21, a 8 (25,81 %) ispitanica za trisomiju 18. 4 (12,90 %) su ispitanice istodobno imale povišen rizik za trisomiju 21 i trisomiju 18. Sveukupno se 14 (2,32 %) ispitanica odlučilo na invazivnu prenatalnu dijagnostiku. Od njih je 9 (64,29 %) imalo povišen rizik za aneuploidije. U 4 (80 %) ispitanica sa sniženim rizikom za aneuploidije prema kombiniranom testu probira, indikacija za invazivni zahvat nije bila poznata, a u 1 (20 %) je trudnoći plod imao teške malformacije (spina bifida, meningokela, Chiari tip III - uredan kariogram XY). Učinjeno je 12 ranih amniocenteza od kojih je u 4 (33,33 %) slučajeva bila otkrivena trisomija 21 i u 1 (8,33 %) slučaju trisomija 18, u ostalih 7 (58,33 %) trudnica je kariogram ploda bio uredan. Od 2 biopsije korionskih resica, u jednom (50 %) je slučaju otkrivena trisomija 21, a u drugom (50 %) trisomija 18. Kod svih 7 (100%) trudnoća u kojih je bila potvrđena aneuploidija (trisomija 21 ili trisomija 18), bio je indiciran pobačaj na zahtjev trudnice (Tablica 1, Tablica 2).



Tablica 1. Karakteristike trudnoća u kojih je otkrivena trisomija 21.

Broj	Dob (god)	Gestacijski tjedan	CRL* (mm)	NT† (MoM   )	sl.β-hCG ‡ (MoM   )	PAPP-A § (MoM   )	Rizika za T21 ** (1:)	Metode IPD ¶
1,	34	12	61,30	1,45	1,42	0,54	182	RACZ ††
2,	38	11	48,70	1,32	1,46	0,77	236	CVS ‡‡
3,	39	12	66,30	1,14	5,86	0,85	35	RACZ ††
4,	42	12	46,00	1,27	1,37	0,37	20	RACZ ††
5,	33	11	45,90	1,03	1,00	1,15	10150	RACZ ††

\* dužina tjeme – trtica ; † nuhalno prosvjetljenje ; ‡ slobodni β-lanac humanog korionskog gonadotropina ; § plazmatski protein trudnoće A ; || višekratnik medijana ; ¶ invazivna prenatalna dijagnostika; \*\* trisomija 21 ; †† rana amniocenteza ; ‡‡ biopsija korionskih resica

Tablica 2. Karakteristike trudnoća u kojih je otkrivena trisomija 18.

Broj	Dob (god)	Gestacijski tjedan	CRL* (mm)	NT† (MoM   )	sl.β-hCG ‡ (MoM   )	PAPP-A § (MoM   )	Rizika za T18 ** (1:)	Metode IPD ¶
1,	37	10	40,10	3,60	0,30	0,51	182	RACZ ††
2,	30	11	49,50	0,45	0,02	0,16	236	CVS ‡‡

\* dužina tjeme – trtica ; † nuhalno prosvjetljenje ; ‡ slobodni β-lanac humanog korionskog gonadotropina ; § plazmatski protein trudnoće A ; || višekratnik medijana ; ¶ invazivna prenatalna dijagnostika; \*\* trisomija 18 ; †† rana amniocenteza ; ‡‡ biopsija korionskih resica

Stopa detekcije kombiniranog testa probira za trisomiju 21, odnosno osjetljivost bila je 80 %, sa stopom lažno pozitivnih rezultata od 3,85 %. Specifičnost testa bila je 96,15 %, a stopa lažno negativnih rezultata 20 %. Pozitivna prediktivna vrijednost iznosila je 14,81 %, a negativna prediktivna vrijednost 99,83 %.

Statistički značajna razlika pronađena je između trudnica starijih od 40 godina i pojave trisomije 21 ( $\chi^2$  test,  $P = 0.02$ ) (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela trudnica prema dobnim skupinama unutar kojih se bilježi prisutnost ili odsutnost trisomije 21 u trudnoći.

Dobna skupina	Broj (%) jednoplodnih trudnoća			P†
	Ima T21*	Nema T21*	Ukupno	
≤ 19	0 (0)	7 (1,17)	7 (1,16)	0,81
20-24	0 (0)	40 (6,69)	40 (6,63)	0,55
25-29	0 (0)	143 (23,91)	143 (23,71)	0,21
30-34	2 (40)	231 (38,63)	233 (38,64)	0,95
35-39	2 (40)	161 (26,92)	163 (27,03)	0,51
<b>≥ 40</b>	<b>1 (20)</b>	<b>16 (2,68)</b>	<b>17 (2,82)</b>	<b>0,02</b>
Ukupno	5 (100)	598 (100)	603 (100)	

\* Trisomija 21 (Down sindrom) ; †  $\chi^2$  test

Stopa detekcije kombiniranog testa probira za trisomiju 18, odnosno osjetljivost bila je 100 %, sa stopom lažno pozitivnih rezultata od 1 %. Specifičnost testa bila je 99 % sa stopom lažno negativnih rezultata od 0 %. Pozitivna prediktivna vrijednost iznosila je 25 %, a negativna prediktivna vrijednost 100 %.

Nije pronađena statistički značajna razlika između dobnih skupina trudnica i pojave trisomije 18 (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela trudnica prema dobnim skupinama unutar kojih se bilježi prisutnost ili odsutnost trisomije 18 u trudnoći.

Dobna skupina	Broj (%) jednoplodnih trudnoća			P†
	Ima T18*	Nema T18*	Ukupno	
≤ 19	0 (0)	7 (1,17)	7 (1,16)	0,88
20-24	0 (0)	40 (6,69)	40 (6,63)	0,71
25-29	0 (0)	143 (23,91)	143 (23,71)	0,43
30-34	1 (50)	232 (38,80)	233 (38,64)	0,74
35-39	1 (50)	162 (27,10)	163 (27,03)	0,46
≥ 40	0 (0)	17 (2,84)	17 (2,82)	0,81
Ukupno	2 (100)	598 (100)	603 (100)	

\* Trisomija 18 (Edwards sindrom) ; †  $\chi^2$  test

## 5. RASPRAVA

Rezultati istraživanja zadovoljavaju ciljane kriterije za probir u općoj populaciji trudnica, osjetljivost  $> 75\%$  uz stopu lažno pozitivnih rezultata od najviše  $5\%$  (14). Stopa detekcije, odnosno osjetljivost kombiniranog testa probira za trisomiju 21 i stopa lažno pozitivnih rezultata u ovom istraživanju odgovaraju rasponu vrijednosti u većini drugih istraživanja ( $79 - 87\%$ , temeljeno na stopi od  $5\%$  lažno pozitivnih rezultata) (8,14,22 – 26). Bitno je napomenuti, da dob trudnice utječe na rezultate kombiniranog testa probira zbog dobnog rizika. U svjetskim istraživanjima stope detekcije trisomije 21 u žena mlađe životne dobi ( $< 35$  godina) iznose  $67 - 75\%$  što je  $10\%$  niže od ukupne stope detekcije. Među ženama starije životne dobi ( $\geq 35$  godina) stope detekcije iznose  $90 - 95\%$ , ali sa stopom lažno pozitivnih rezultata  $15 - 22\%$ . Stopa detekcije na kombiniranom testu probira za trisomiju 21 u ovom istraživanju je veća nego na trostrukom testu, a slična vrijednostima četverostrukog testa probira u drugim istraživanjima. Svjetska istraživanja pokazuju raspon vrijednosti  $61 - 70\%$  za trostruki test i  $71 - 84\%$  za četverostruki test, uz stopu lažno pozitivnih rezultata od  $5\%$  (8). Iako su kombinirani test probira i četverostruki test probira pokazali slične stope detekcije, kombinirani test probira može ranije u trudnoći ukazati na povećani rizik od aneuploidija. Na taj se način može pružiti ranija indikacija za invazivnu prenatalnu dijagnostiku, što omogućuje ranije donošenje informiranih odluka vezanih za ishod trudnoće. Pozitivna prediktivna vrijednost u ovom istraživanju je nešto viša nego u ostalim istraživanjima, a negativna prediktivna vrijednost odgovara vrijednostima dobivenim u drugim istraživanjima. Specifičnost i stopa lažno negativnih rezultata također odgovaraju rasponu vrijednosti u drugim istraživanjima (22 – 26).

Najveću stopu detekcije kombinirani test probira postiže kada se kombinira s drugim probirnim testovima. Na primjer sekvencijski probir (eng. Stepwise Sequential Testing), koji kombinira test probira u prvom tromjesečju uz četverostruki test probir u drugom tromjesečju (izračun rizika slijedi nakon svakog probirnog testa zasebno), pokazuje stopu detekcije  $90 - 95\%$  za trisomiju 21, uz stopu lažno pozitivnih rezultata od  $5\%$ . Sekvencijski probir kod trudnica umjerenog rizika (eng. Contigent Sequential Testing) upućuje na četverostruki probir samo trudnice s umjerenim rizikom, a stopa detekcije iznosi  $88 - 94\%$  za trisomiju 21, uz stopu lažno pozitivnih rezultata od  $5\%$  (8). Ipak danas najveću stopu detekcije za aneuploidije pokazuje NIPT, od  $98$  do  $> 99\%$  (8,21).

Stopa detekcije kombiniranog testa probira za trisomiju 18 u ovom istraživanju je viša nego u većini ostalih istraživanja, a stopa lažno pozitivnih rezultata odgovara vrijednostima ostalih istraživanjima (osjetljivost od 90 % uz stopu lažno pozitivnih rezultata od 2 %) (8). Pozitivna prediktivna vrijednost viša je nego u ostalim istraživanjima, a negativna prediktivna vrijednost odgovara vrijednostima iz većine drugih istraživanja. Unatoč ograničenom broju ispitanica s obzirom na prevalenciju navedenih aneuploidija i u usporedbi s ostalim svjetskim istraživanjima, stopa detekcije za trisomiju 21 i trisomiju 18 je bila zadovoljavajuća.

Udio starijih trudnica u ovom istraživanju je nešto veći u usporedbi s rezultatima izvješća „Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj“ iz 2018., 2019. i 2020. godine. 2018. godine, 21,90 % poroda je zabilježeno u dobnim skupinama  $\geq 35$  godina. 2019. godine, udio je iznosio 23,23 % , a 2020. godine 23,40 % (27 – 29). U KBC-u Osijek je udio starijih roditelja 2018. godine iznosio 19,60 %, 2019. godine 21,73 %, a 2020. godine 22,38 % (30 – 32). U istraživanju koje je provedeno u Hrvatskoj 2008. godine, 22,48 % trudnica koje su pristupile kombiniranom testu probira pripadale su dobnim skupinama  $\geq 35$  godina što je također bilo više u usporedbi s izvješćem „Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2008. godine“, gdje je udio trudnica  $\geq 35$  godina iznosio 13,11 % (33,34). Također, najučestaliji su porodi u dobnoj skupini od 30 – 34 godina, a najmanje ih ima u dobnim skupinama  $< 20$  godina i  $> 40$  godina, što je u skladu s rezultatima iz ovog istraživanja. Vjerojatni razlog za nešto veći udio starijih trudnica u populaciji trudnica koje su pristupile kombiniranom testu probira u usporedbi s udjelom starijih trudnica u ukupnom broju roditelja je taj, što se na probirne testove većinom upućuju starije trudnice zbog dobnog rizika. Odnosno, najčešći razlog za odluku o pristupanju probirnim testovima je upravo dob trudnice (3). Rizik za rađanje djeteta s trisomijom 21 je 1 : 1300 za 25-godišnju ženu; u dobi od 35 godina rizik se povećava na 1 : 385, a u dobi od 45 godina rizik iznosi 1 : 30. Rizik je manji u kasnijim tjednima gestacije jer se određeni udio plodova s aneuploidijom spontano pobaci. Tako rizik za trisomiju 21 u drugom tromjesečju za 35-godišnju ženu iznosi 1 : 250, a za 45-godišnju ženu 1 : 19. Dobni rizik je predstavljao jedan od prvih probira za kromosomopatije. S obzirom da je kod 35-godišnje žene rizik za trisomiju 21 u drugom tromjesečju blizu rizika za fetalni gubitak nakon amniocenteze (1 : 200), dogovorno je odabrana dob  $\geq 35$  godina kao prag pri kojem se trudnicama nudila invazivna prenatalna dijagnostika (8). 4 od 7 trudnoća u ovom istraživanju u kojih je potvrđena aneuploidija je u trudnica iznad 35 godina. Bez obzira na to, najviše trudnoća s trisomijom 21 je u žena mlađih od 35 godina jer žene mlađe životne dobi češće zanose nego one starije životne dobi. Tako je 70 % trudnoća s trisomijom 21 u žena mlađih od 35 godina, što se naziva biološko-statistički

paradoks. Veći je rizik rađanja djeteta kod kojeg antenatalno nije otkrivena kromosomopatija u skupini mlađih trudnica (3,8).

U ovom istraživanju je pronađena statistički značajna razlika između trudnica starijih od 40 godina i pojave trisomije 21, ali nije pronađena između dobnih skupina trudnica i pojave trisomije 18. U drugim istraživanjima je pronađena korelacija između životne dobi trudnica i prevalencije aneuploidija (35). Stoga je jedno od ograničenja ovog istraživanja mala veličina uzorka. Prevalencija trisomije 21 je 1 na 700 živorođene djece, a prevalencija trisomije 18 je 1 na 3000 živorođene djece. Također, istraživanja pokazuju da između biopsije korionskih resica i očekivanog termina poroda oko 30 % trudnoća s trisomijom 21 završi fetalnom smrću, a kod trisomije 18 taj udio iznosi oko 70 %, tako da je stvarna prevalencija aneuploidija u populaciji trudnica veća (36,37).

9 od 31 (29,03 %) trudnica se nakon visokorizičnog rezultata testa probira odlučilo na invazivnu prenatalnu dijagnostiku, što je manje nego u ostalim istraživanjima. 7 (22,58 %) trudnica koje su imale povišen rizik se odlučilo na amniocentezu, a 2 na biopsiju korionskih resica (6,45 %). U istraživanju provedenom u Kliničkoj bolnici "Sveti Duh" u Zagrebu 2008. godine, pokazalo se da se 72,5 % trudnica s povećanim rizikom na kombiniranom testu probira odlučilo za invazivnu prenatalnu dijagnostiku. Iste godine u Primorsko-goranskoj županiji se pokazalo da je ta brojka puno niža i iznosi 10 % za amniocentezu (34). U ostalim svjetskim istraživanjima se također pokazalo da se oko 70 % trudnica nakon povišenog rizika odluči na jedan od invazivnih dijagnostičkih zahvata (24,34). Treba uzeti u obzir da za 4 trudnoće u ovom istraživanju u kojih je rizik bio snižen nije zabilježena indikacija za invazivni zahvat. Ne može se isključiti da su te trudnice radile druge probirne testove izvan KBC-a Osijek. U jednoj je trudnoći s niskim rizikom na kombiniranom testu probira plod imao teške malformacije (spina bifida, meningokela, Chiari tip III, ali uredan kariogram – XY). Sve žene u kojih je potvrđena aneuploidija su se odlučile na pobačaj, što je u skladu s rezultatima ostalih istraživanja (38,39). Svrha prenatalne dijagnostike je roditelje pravovremeno informirati o zdravstvenom stanju ploda kako bi se mogle donijeti informirane odluke vezane za tijek i ishod trudnoće. Same odluke roditelja ovise o njihovim osobnim stavovima koje se temelje na općoj informiranosti o navedenim testovima te njihovim vrijednostima i uvjerenjima. Stoga je bitno da se pacijentice prije svakog probirnog ili dijagnostičkog testa detaljno posavjetuje. Potrebno je objasniti svrhu i očekivanu korist testa, te moguće rizike i tehničke aspekte. Krajnja odluka o pristupanju probirnim testovima ili daljnjem invazivnom testiranju na kraju ovisi isključivo o pacijentici.

Najveći broj ispitanica je istraživanju pristupilo u 11. tjednu trudnoće, a najmanji u 13. tjednu trudnoće. Svjetska istraživanja su pokazala da je stopa detekcije otprilike 5 % viša ako se kombinirani test probira izvodi u 11. tjednu gestacije u usporedbi s 13. tjednom gestacije. Razlog za to je što su PAPP-A i NT najosjetljivije komponente probira, dok su dob trudnice i sl.β-hCG najmanje specifične. Nadalje, PAPP-A je bolji pokazatelj u ranijim tjednima gestacije (10. – 11. tjedan), a područje nuhalnog prosvjetljenja nestaje nakon 14. tjedna gestacije, kada potkožno tkivo postaje više ehogeno (8,18,40).

Medijan gestacijske dobi u ovom istraživanju je u intervalu preporučenog vremenskog razdoblja za izvođenje kombiniranog testa probira. Također raspon CRL-a u ovom istraživanju spada u preporučeni interval vrijednosti (od 38 do 45 do 84 mm) za navedeno razdoblje (8,34).

U posljednjih nekoliko godina analiza slobodne fetalne DNA (cffDNA), odnosno NIPT, omogućila je novi pristup za probir na fetalne aneuploidije s obzirom da se radi o metodi probira koja ima vrlo visoku stopu detekcije (> 99 %) uz malu stopu lažno pozitivnih rezultata (0,5 %). Međutim, kombinirani test probira u Hrvatskoj još uvijek ima primarnu ulogu u probiru na aneuploidije jer postoje nacionalne smjernice za njegovo provođenje (za razliku od NIPT-a) te zadovoljava kriterije za probir u općoj populaciji trudnica. Nadalje, NIPT metodu ne pokriva zdravstveno osiguranje te se radi o komercijalno dostupnom testu koji se može krivo interpretirati ako uz njega nema adekvatnog genetičkog savjetovanja. Uz to kombinirani test probira se za razliku od trostrukog i četverostrukog testa može izvesti u prvom tromjesečju trudnoće što omogućava ranije upućivanje na dijagnostičke metode (1,16).

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Kombinirani test probira pruža optimalnu osjetljivost uz prihvatljive lažno pozitivne rezultate te na taj način poboljšava stope otkrivanja bez povećanja invazivnih testnih postupaka.
2. U usporedbi s ostalim probirnim testovima (trostruki i četverostruki test), kombinirani test probira može ukazati na patologiju ploda već u prvom tromjesečju, što omogućuje ranije donošenje odluka vezanih za ishod trudnoće.
3. Jedini probirni test koji ima veću stopu detekcije od kombiniranog testa probira i čija dijagnostička vrijednost nije ograničena na stupanj trudnoće je NIPT, čije troškove testiranja trenutno ne pokriva HZZO jer ne postoje nacionalne smjernice za njegovo provođenje.
4. Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica starijih od 40 godina i pojave trisomije 21.
5. Nije pronađena statistički značajna razlika između dobnih skupina trudnica i pojave trisomije 18.

## 7. SAŽETAK

Procjena nepovoljnog ishoda trudnoće kombiniranim testom probira.

Ciljevi istraživanja: Ciljeve istraživanje bili su odrediti učestalost detekcije kromosomopatija kombiniranim testom probira i ispitati postoje li razlike u ishodu trudnoća prema dobnim skupinama trudnica.

Nacrt studije: Studija je presječna s povijesnim podacima.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 603 žena čiji je ishod trudnoće bio evidentiran, te 596 novorođenčadi. Sve trudnoće su bile jednoplodne, a žene su pristupile kombiniranom testu probira između 10 + 2 i 13 + 0 gestacijskog tjedna. Rizik je izračunat na temelju kombinacije PAPP-A (MoM), slobodnog  $\beta$ -hCG (MoM) i debljine nuhalne prozirnosti (MoM). Vrijednosti MoM-a korigirane su prema dijabetesu, pušenju i tjelesnoj težini trudnica. Omjer 1 : 250 uzet je kao granični rizik. Podatci su se prikupljali iz medicinske dokumentacije.

Rezultati: Medijan dobi ispitanica bio je 32 godine, medijan gestacijske dobi bio je 83 dana, a medijan dužine tjeme – trtica bio je 51,70 mm. Stopa detekcije kombiniranog testa probira za trisomiju 21 bila je 80 %, sa stopom lažno pozitivnih rezultata od 3,85 %. Stopa detekcije kombiniranog testa probira za trisomiju 18 bila je 100 %, sa stopom lažno pozitivnih rezultata od 1 %.

Zaključak: Kombinirani test probira pruža optimalnu osjetljivost uz prihvatljive lažno pozitivne rezultate, te na taj način poboljšava stope otkrivanja bez povećanja invazivnih testnih postupaka. Pronađena je statistički značajna razlika između trudnica starijih od 40 godina i pojave trisomije 21, ali nije pronadena statistički značajna razlika između dobnih skupina trudnica i pojave trisomije 18.

Ključne riječi: Down sindrom; Edwards sindrom; Fetalna aneuploidija; Kombinirani test probira; Prenatalni probir



## 8. SUMMARY

The assessment of adverse pregnancy outcomes following the combined screening test.

**Objectives:** The objective of this study was to determine the detection rate of chromosomal abnormalities with the first trimester combined screening test and to examine whether there are differences in the pregnancy outcome between different age groups.

**Study design:** Cross-sectional study with historical data.

**Participants and methods:** The study includes 603 women whose pregnancy outcome was recorded, and 596 newborns. All women had a singleton pregnancy and underwent combined screening between 10 + 2 and 13 + 0 gestational weeks. Risk was calculated based on the combination of PAPP-A (MoM), free  $\beta$ -hCG (MoM), and nuchal translucency thickness (MoM). MoM values were adjusted for diabetes, smoking and body weight. The cut-off was set at 1 : 250. Data has been collected from medical records.

**Results:** The median age of the women included in this study was 32 years, the median of gestational age was 83 days, and the median of crown – rump length was 51,70 mm. The detection rate of the combined screening test for trisomy 21 was 80 %, with a false positive rate of 3,85 %. The detection rate of the combined screening test for trisomy 18 was 100 %, with a false positive rate of 1 %.

**Conclusion:** The first trimester combined screening test provides optimal sensitivity with acceptable false positive results, thus improving detection rates without increasing invasive test procedures. A statistically significant difference was found between pregnant women older than 40 years and the occurrence of trisomy 21, but no statistically significant difference was found between the age groups of pregnant women and the occurrence of trisomy 18.

**Key words:** Down syndrome, Edwards syndrome; Fetal aneuploidy; First trimester combined screening test; Prenatal screening

**9. LITERATURA**

1. Wagner J. Suvremene metode prenatalne dijagnostike. *Med Vjesn.* 2010;42(1-2):37-48.
2. Wagner J. Neinvazivno prenatalno testiranje. *Paediatr Croat.* 2016;60(Supl 1):46-52.
3. Stipoljev F, Vičić A. Prednosti i ograničenja invazivne prenatalne dijagnostike. *Paediatr Croat.* 2015;59:130-7.
4. Đelmiš J, Orešković S. Fetalna medicina i opstetricija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
5. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, i sur. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48:256 – 268.
6. de Graaf IM. On first trimester Down syndrome screening. *Prenat. Diagn.* 1999;19:458-62.
7. Woo J. A short history of amniocentesis, fetoscopy and chorionic villus sampling. Dostupno na adresi: <https://www.ob-ultrasound.net/amniocentesis.html>. Datum pristupa: 13.05.2022.
8. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS. *Williams obstetrics.* 25. izd. New York: Mcgraw-hill; 2018.
9. Turnpenny PD, Ellard S, Cleaver R. *Emery's Elements of Medical Genetics E-Book.* 16. izd. Elsevier Health Sciences; 2020.
10. Carlson LM, Vora NL. Prenatal Diagnosis: Screening and Diagnostic Tools. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(2):245–256.
11. Žaliūnas B, Bartkevičienė D, Drąsutienė G, Utkus A, Kurmanavičius J. Fetal biometry: Relevance in obstetrical practice. *Medicina (Kaunas).* 2017;53(6):357-64.
12. Levy B. *Prenatal diagnosis.* 2. izd. New York: Humana Press; 2018.
13. Löwy I. *Imperfect pregnancies: A history of birth defects and prenatal diagnosis.* 1. izd. JHU Press; 2017.
14. Đurić K. Biokemijski testovi probira kromosomopatija i njihova primjena u Hrvatskoj. *Paediatr Croat.* 2015;59:125-9.
15. García-Velasco JA, Seli E, ur. *Human Reproductive Genetics: Emerging Technologies and Clinical Applications.* 1 izd. Academic Press; 2020.

16. Rose NC, Kaimal AJ, Dugoff L, Norton ME. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 226. *Obstet Gynecol.* 2020;136(4):e48-69.
17. Carmichael JB, Liu HP, Janik D, Hallahan TW, Nicolaides KH, Krantz DA. Expanded conventional first trimester screening. *Prenat. Diagn.* 2017;37(8):802-7.
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. Fruscalzo A, Cividino A, Rossetti E, Maurigh A, Londero AP, Driul L. First trimester PAPP-A serum levels and long-term metabolic outcome of mothers and their offspring. *Sci. Rep.* 2020;10(1):1-9.
20. Marušić M. i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini.* 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
21. Page-Christiaens L, Klein HG, i sur. *Noninvasive prenatal testing (NIPT): applied genomics in prenatal screening and diagnosis.* 1. izd. Academic Press; 2018.
22. Schaelike M, Kossakiewicz M, Kossakiewicz A, Schild RL. Examination of a first-trimester Down syndrome screening concept on a mix of 11,107 high-and low-risk patients at a private center for prenatal medicine in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2009;144(2):140-5.
23. Abib LP, Sá RA, Peixoto-Filho FM. First-trimester combined screening test for aneuploidies in Brazilian unselected pregnancies: diagnostic performance of fetal medicine foundation algorithm. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40:384-9.
24. 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.
25. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG* 2003;110:281-6.
26. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:618-24.

27. Rodin U, Draušnik Ž, Cerovečki I, Jezdić D. Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2018. godine. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/07/Porodi\\_2018.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/07/Porodi_2018.pdf) Datum pristupa: 17.06.2022.
28. Rodin U, Cerovečki I, Jezdić D. Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2019. godine. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na adresi: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/07/Porodi\\_2019.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/07/Porodi_2019.pdf) Datum pristupa 17.06.2022.
29. Rodin U, Cerovečki I, Jezdić D. Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2020. godine. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na adresi: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/07/PORODI\\_2020.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/07/PORODI_2020.pdf) Datum pristupa: 17.06.2022.
30. Kraljik N. PORODI U RODILIŠTIMA U OSJEČKO-BARANJSKOJ ŽUPANIJI U 2018. GODINI. Dostupno na adresi: [https://www.zzjosijek.hr/images/uploaded/publikacije/porodi\\_2018\\_obz.pdf](https://www.zzjosijek.hr/images/uploaded/publikacije/porodi_2018_obz.pdf) Datum pristupa 18.06.2022.
31. Kraljik N. PORODI U RODILIŠTIMA U OSJEČKO-BARANJSKOJ ŽUPANIJI U 2019. GODINI. Dostupno na adresi: [https://www.zzjosijek.hr/images/uploaded/publikacije/porodi\\_2019\\_obz.pdf](https://www.zzjosijek.hr/images/uploaded/publikacije/porodi_2019_obz.pdf) Datum pristupa 18.06.2022.
32. Kraljik N. PORODI U RODILIŠTIMA U OSJEČKO-BARANJSKOJ ŽUPANIJI U 2020. GODINI. Dostupno na adresi: [https://www.zzjosijek.hr/images/uploaded/publikacije/porodi\\_2020\\_obz.pdf](https://www.zzjosijek.hr/images/uploaded/publikacije/porodi_2020_obz.pdf) Datum pristupa 18.06.2022.
33. Rodin U. Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2008. godine. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na [https://www.hdgo.hr/userfiles/upload/documents/smjernice/godisnjaci/porodi\\_2008.pdf](https://www.hdgo.hr/userfiles/upload/documents/smjernice/godisnjaci/porodi_2008.pdf) Datum pristupa: 17.06.2022.
34. 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.
35. Cuckle H, Morris J. Maternal age in the epidemiology of common autosomal trisomies. *Prenat Diagn.* 2021;41(5):573-83.

36. Goulart VV, Liao AW, Carvalho MH, Brizot MD, Francisco RP, Zugaib M. Intrauterine death in singleton pregnancies with trisomy 21, 18, 13 and monosomy X. *Rev Assoc Med Bras.* 2016;62:162-70.
37. Morris JK, Savva GM. The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet A.* 2008;146(7):827-32.
38. Lou S, Carstensen K, Petersen OB, Nielsen CP, Hvidman L, Lanther MR, Vogel I. Termination of pregnancy following a prenatal diagnosis of Down syndrome: A qualitative study of the decision-making process of pregnant couples. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(10):1228-36.
39. Gert de Graaf, Frank F. Buckley, Brian G. Skotko. (2015), Estimates of the live births, natural losses, and elective terminations with down syndrome in the United States. *Am J Med Genet Part A.* 2015;167A:756–767.
40. Müller MA, Pajkrt E, Bleker OP, Bonsel GJ, Bilardo CM. Disappearance of enlarged nuchal translucency before 14 weeks' gestation: relationship with chromosomal abnormalities and pregnancy outcome. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(2):169-74.

## 10. ŽIVOTOPIS

Tea Taslak

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

J. Huttlera 4, 31000

Osobni podatci:

Datum rođenja: 17. 09.1997.

Mjesto rođenja: Našice

Adresa: Ivana Meštrovića 3, 31500 Našice

Kontakt: +385917887122

E-mail: tea.taslak997@gmail.com

Obrazovanje:

2004. – 2006. Volksschule – Buchloe – Grundschule

2006. – 2012. OGŠ Dore Pejačević, Našice

2012. – 2016. Gimnazija SŠ Isidora Kršnjavoga, Našice

2016. – 2022. Medicinski fakultet Osijek, Osijek

Članstvo i aktivnosti u udrugama:

2018. – 2019. Asistentica lokalnog dužnosnika za spolno i reproduktivno zdravlje i prava, uključujući HIV i AIDS, CroMSIC Osijek

2019. – 2020. Lokalna dužnosnica za spolno i reproduktivno zdravlje i prava, uključujući HIV i AIDS, CroMSIC Osijek

2020. – 2022. Nacionalna dužnosnica za spolno i reproduktivno zdravlje i prava, uključujući HIV i AIDS, CroMSIC Osijek

Nagrade:

Dekanova nagrada za akademsku godinu 2020./2021.