

GENETSKO SAVETOVALIŠTE KAO SAVREMENI MODEL ZAŠTITE ZDRAVLJA MAJKE I DETETA

*Ljubomir Stojanov, Marija Guć-Šćekić, Žarko Puzigaća, Maja Dorđević, Božica
Kecman*

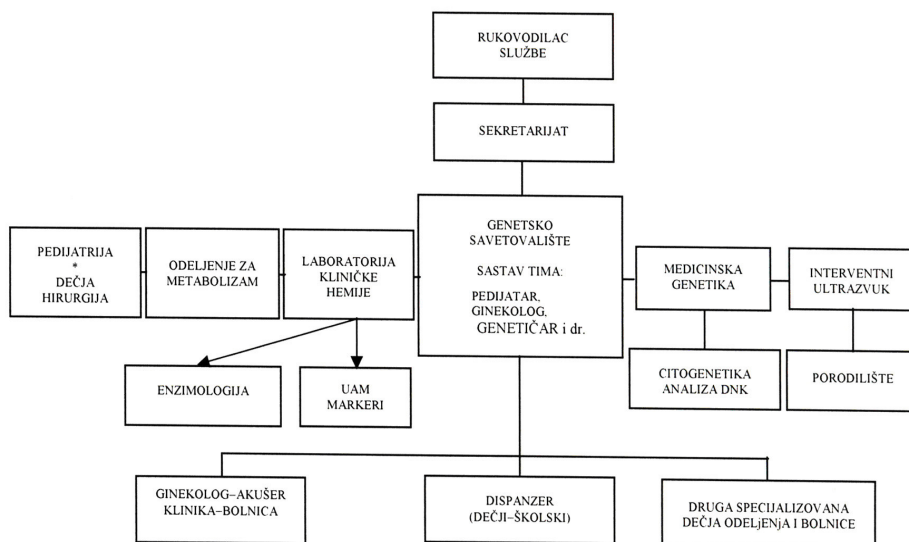
Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "dr Vukan Čupić"

Genetsko savetovanje se može definisati kao proces u kome pojedinac ili članovi porodice dobijaju adekvatne informacije o naslednim oboljenjima za koja su zainteresovani. Cilj genetskog savetovanja je da se pojedincima ili porodici omogući pravilno donošenje značajne odluke o stupanju u brak i stvaranja potomstva, odnosno da se donese odluka o potomstvu nakon rođenja deteta obolelog od genetski uslovljene bolesti. Ovaj proces se delimično temelji na genetskoj evaluaciji u toku koje se postavlja ili potvrđuje prava dijagnoza, a potom se na bazi izrade genetskog modela zainteresovanim stranama daje iscrpno objašnjenje i informacija o različitim reproduktivnim mogućnostima nudeći im odgovarajuću stručnu, psihološku i socijalnu pomoć. Ceo proces savetovanja se odvija etapno, korak po korak, jer prenebregavanje ili preskakanje neke od etapa može biti razlog pogrešne informacije, pogrešne interpretacije ili zloupotrebe sa nesagledivim posledicama.

Prema današnjem shvatanju zdravstvene zaštite, genetsko savetovanje je postalo aktuelno u sredinama sa stopom smrtnosti manjom od 15%, posebno kada je negativna stopa prirodnog priraštaja. Stoga, otkrivanjem kongenitalnih malformacija, genetske i negenetske prirode, metodama prenatalne i postnatalne dijagnostike, kao i njihovom prevencijom ili eventualnom blagovremenom terapijom može značajno da se smanji perinatalna, neonatalna i dojenačka smrtnost. Ovim načinom se postiže najvažniji zadatak rađanje zdravog potomstva i zaštita reproduktivnog zdravlja žene.

Prema našem shvatanju, pravi odgovor na izazove genetskog savetovanja može dati samo tim iskusnih stručnjaka koji dobro poznaju težinu i složenost posla koji ih očekuje, kao i posledice koje mogu proisteći iz njihovog rada. Poštujući osnovna načela koja iz toga proizilaze, genetsko savetovanje treba da se odvija na principu stalnih članova ekspertskeg tima koga čine pedijatar-klinički genetičar, ginekolog-akušer i molekularni biolog, i promenljivih članova, stručnjaka određenih specijalnosti, zavisno od problema koji se razmatra (slika 1).

Genetsko savetovanje se odvija u pet faza (1): uzimanje anamneze i izrada rodoslova; kliničko ispitivanje pojedinih članova porodice; postavljanje tačne dijagnoze; davanje detaljne informacije; registrovanje i praćenje rizične porodice i trudnoće.



Slika 1. Shematski prikaz organizacione strukture Genetskog savetovaništa

Postavljanje tačne dijagnoze

Tačna dijagnoza kod propozitusa, a po potrebi i njena dopunska provera, je prvi korak genetskog savetovanja. Do tog cilja, ponekad, se može stići i jednostavnim postupkom kao što su detaljna anamneza, izrada rodoslovnog stabla i detaljna analiza, ne retko, vrlo obimne medicinske dokumentacije. Prenebregavanjem redosleda može se upasti u ozbiljne greške kao što su vrlo složene i skupe biohemijske i radiološke analize nepotrebne za jednostavno oboljenje. Druga greška je kada se u odmakloj trudnoći traži genetska informacija zbog opširnog problema kao što je, na primer, mentalna retardacija čija etiologija nije razjašnjena, a može biti genetske ili negenetske prirode. Problem se usložnjava i činjenicom da nije lako prepoznati genetski heterogene poremećaje za bolesti čija je molekularna patologija potpuno definisana. Na primer, do danas je identifikovano najmanje 20 različitih oblika mišićnih distrofija sa sličnom kliničkom slikom ali sa vrlo različitim genetskim karakteristikama i modelima nasleđivanja. Tako, najmanje dve, Dišenova i

Bekerova mišićna distrofija, se nasleđuju preko polnog hromozoma i predstavljaju dve genetski alelne varijante delecije gena za distrofin, ali se klinički, dakle fenotipski, i prognostički međusobno prilično razlikuju. Stoga je za tačnu genetsku informaciju neophodno uraditi najdetaljnije kliničko i laboratorijsko ispitivanje.

Metodološki pristup kliničkoj dijagnozi je svima dobro poznat. Najjednostavnije je da se postupak započne pregledom medicinske dokumentacije (zdravstveni karton, lekarski izveštaji, istorija bolesti), a nastavi fizičkim pregledom, ciljanim laboratorijskim testovima i molekularnom genetskom analizom. Strpljivom analizom medicinske dokumentacije mogu se dobiti dragoceni podaci o brzini progresije bolesti, kliničke slike pri pregledu i validnosti već urađenih laboratorijskih analiza. Osim toga, i zdravstveno stanje pojedinih članova porodice, takođe može biti procenjeno pregledom njihove medicinske dokumentacije.

Za progresivne bolesti se mogu dobiti značajne informacije izradom modela degenerativnih neuroloških oboljenja, a podatak o više od dva spontana pobačaja može da navede na sumnju o hromozomskoj aberaciji kao posledice translokacije kod jednog od roditelja (tabela 1). Podatak iz rodoslova o ranom umiranju odojčadi može da ukaže na urođene greške u intermedijarnom metabolizmu, a kada se radi o deci muškog pola i o polno naslednim oboljenjima iz ove grupe.

Tabela 1. Učestalost kongenitalnih malformacija i hromozomskih aberacija

Grupa bolesnika	Kongenitalne malformacije	Hromozomske aberacije
Pobačeni embrion	30%	60%
Pobačeni fetus (< 20 nedelja gestacije)	12.2%	29.2%
Mrtvorodeni fetus (> 20 nedelja gestacije)	7.2%	6.0%
Živorodeno dete	2-3% na rođenju 7-10% u 5. godini života	0.57%

Fizikalni pregled može da pruži još jednu mogućnost razmatranja genetske heterogenosti kod propozitusa koji se ispituje. Na primer, detaljnim fizikalnim pregledom, ispitivanjem drugih članova porodice i preciznim merenjem antropometrijskih odlika kao i njihovim upoređivanjem sa standardnim tablicama mogu se dobiti validni podaci za diferencijalnu dijagnozu patuljastog rasta kod dece.

Laboratorijski i radiološki dijagnostički testovi mogu da pruže korisne informacije za kompletiranje genetske dijagnoze. Tako, na primer, radiološka

slika dugih kostiju i kičmenog stuba je presudna za dijagnozu hondrodistrofija i osteogenesis imperfecta.

Revolucionarni preokret u dijagnostici genetskih oboljenja i genetskom savetovanju nastao je uvođenjem molekularno dijagnostičkih metoda u kliničku praksu. Metodama genskih proba ili primenom specifičnih genetskih markera mogu se precizno odrediti mesta i vrste mutacija. Zahvaljujući grandioznom projektu mapiranja humanog genoma, danas je moguće, ne samo lociranje gena, već i kloniranje komplementarne DNK, a veliki broj gena za različita nasledna oboljenja je u potpunosti sekvencioniran. Do sada je precizno mapirano više od 4000 gena na specifičnim mestima genoma čoveka, a mnogi od njih obuhvataju i specifične gene ili vezne markere za preko 6000 dokazanih monogenetskih oboljenja razvrstanih u *McKusick*–ovom katalogu mendelskih fenotipova (2).

Teoretski, metodama molekularne genetike danas je moguće dijagnostikovati svako oboljenje koje je mapirano na specifičnom mestu hromozoma pod uslovom da je porodica informativna i da postoje odgovarajuće molekularne probe za komercijalnu eksploataciju (3).

Izrada genetičkog modela kao dijagnostičkog metoda

Glavni deo rada eksperata genetskog savetovanja se odnosi na pitanja korisnika usluga, a vezana su za naslednost oboljenja i modaliteta nasleđivanja, odnosno stope rekurentnog rizika. Dragoceni podaci se mogu dobiti iz genetskog modela. Za njegovu izradu je potrebna precizna porodična anamneza, tačna dijagnoza propozitusa i bezprekorno poznavanje genetskih mehanizama. Crtanje rodoslovnog stabla iz porodične anamneze je zapravo izrada najjednostavnijeg ali pravog genetskog modela koji pojednostavljuje tok daljeg ispitivanja. Izrada genetskog modela može biti vrlo jednostavna kada su porodična anamneza, fizikalni nalaz i rezultati laboratorijskih analiza tipični za datu bolest, na primer za X naslednu Dišenovu mišićnu distrofiju. Kod većeg broja korisnika genetskog savetovanja, međutim, rodoslovno stablo ne daje jasne podatke o modelu nasleđivanja, kao što je, na primer, kod porodica sa porodičnom agregacijom obolelih ili kod prvog obolelog propozitusa. U tim stanjima moraju se razmatrati svi mogući genetski mehanizmi sa ciljem potvrđivanja ili isključivanja rizika kod sumnjivih članova porodice. To znači da se moraju razmotriti svi glavni genetski mehanizmi nastajanja oboljenja: hromozomski, mendelski, mitohondrijalni i multifaktorijski.

Hromozomske bolesti se moraju razmotriti u svim stanjima sa višestrukim nepravilnostima, kod nejasne mentalne retardacije, ponavljanih spontanih abortusa i neobjašnjivog rađanja mrtve dece. Procena povratnog rizika (rekurentni rizik) je empirijska kategorija, a procenjuje se na 1% do 10% (Tabela 2).

Tabela 2. Povratni rizik za uobičajene urođene nepravilnosti

Vrsta urođene nepravilnosti	Zdravi roditelji, Jedno obolelo dete: Rizik za naredno dete	Jedan aficirani roditelj: rizik za potomstvo
Rascep usne i nepca	4% unilateralni rascep 5-6% bilateralni rascep	3.2%
Rascep nepca	2%	6%
Čopava noga	3%	6%
Defekt komorske pregrade srca	4-5%	3-4%
Aurikularni defekt srčane pregrade	3%	3.5%
Nedostatak u neuralnoj cevi	5%	3%
Kongenitalna luksacija kuka	3.5%	3.5%
Stenoza pilorusa	3.2% (ako je brat oboleo) 6.5% (ako je sestra obolela)	25.4% (ako je majka болоvala) 4.2% (ako je otac болоvao)
Bubrežne abnormalnosti	9%	

Genetski model mendelskog načina nasleđivanja je mnogo jednostavniji kod bolesnika kod kojih on jasno proizilazi iz rodoslovnog stabla, ali je problem mnogo složeniji kada nedostaju podaci o tome ili kada je heterozigotno stanje roditelja označeno tek nakon rađanja prvog bolesnog deteta sa autosomno recesivnim oboljenjem. Danas se, međutim, zna da heterozigotni nosioci mutacije nisu uvek fenotipski "sasvim zdravi". Na primer, katarakta se može javiti i kod heterozigota za galaktosemiju usled nedostatka galaktozo-6-fosfat uridiltransferaze, promene na očnim medijima kod majke deteta sa sindromom *Lowe*, neurološki znaci kod heterozigotnih osoba ženskog pola sa X naslednom adreno-leuko distrofijom, trombotični procesi kod nedostatka β -cistationin sintaze (homocistinurija) i drugo.

Izrada genetičkog modela za oboljenja koja se nasleđuju vezano za X hromozom je otežana kada je u pitanju novonastala mutacija kod propozitusa, ili kada majka, nosilac mutacije, slučajno nema obolele rođake jer ih, zapravo, uopšte nema (na primer, nema ni brata ni ujaka). Danas, međutim, to ne predstavlja problem s obzirom na mogućnost da se molekularnim dijagnostičkim metodama utvrdi heterozigotno stanje kod članova porodice koje su predmet genetskog savetovanja.

Izrada genetičkog modela kod dominantno naslednih oboljenja može biti otežana činjenicom da kod određenog broja obolelih postoje «*de novo*» mutacije. Rekurentni rizik za potomstvo propozitusa je veliki, a iznosi 50%. Promenljiva ekspresivnost u ovom tipu nasleđivanja nosi određen rizik od pogrešnog zaključivanja. Drugi rizik pri proceni proističe od gonadalnog mozaicizma kao stanja kojim se može objasniti retka pojava povratne mutacije u porodicama gde ni jedan roditelj nema dominantnu bolest, a ne postoji dostupni laboratorijski test kojim se to može proveriti.

Novi oblici nasleđivanja se moraju razmatrati kao genetički model kod obolele dece oba pola koja nasleđuju mutantni genom samo od majke preko mutantne mitohondrijalne DNK, tzv. citoplazmatsko ili maternalno nasleđivanje. Kod njih, usled velike heterogenosti, mogu biti prilične fenotipske razlike kod pojedinih članova unutar iste porodice (mehanizam nasumičnog razdvajanja mutantnih mitohondrija pri deobi heteroplazmične jajne ćelije, prag fenotipske ekspresivnosti) (4).

Kod nekih porodica objašnjenje se ne može naći primenom bilo koje mendelske hipoteze, niti citoplazmatskim načinom nasleđivanja, a poznata je porodična agregacija određenih patoloških stanja. Tako, kod porodične pojave defekata neuralne cevi i rasepa usne i nepca treba uzeti u obzir genetsku mutaciju, ali i uticaj faktora sredine (nedostatak folne kiseline u ishrani). U tom slučaju genetski savet se mora osloniti na empirijski proračun.

Proces savetovanja

Pošto su prikupljeni relevantni podaci, a genetički model nasleđivanja određen, informacija se može saopštiti bolesniku ili njegovoj porodici. Informacija obuhvata objašnjenje genetičkog modela, procenu povratnog rizika, kratak opis samog oboljenja i prirodnog toka bolesti sa svim mogućnostima koje iz toga mogu da proisteknu. Informacija se po pravilo saopštava osobi koja je prva tražila genetsko savetovanje. Za saopštenje treba odabrati najznačajnije činjenice koje će biti iznete jasno i koncizno, vodeći računa o emocionalnom stanju i intelektualnim sposobnostima osobe.

Kod stanja uzrokovanih hromozomskim aberacijama moraju se na jednostavan način kroz crteže, slike ili kratkih filmova objasniti sami hromozomi, njihov broj i struktura, način njihovog identifikovanja i klinička slika kojom se aberacija odlikuje. Kod bolesti mendelskog tipa nasleđivanja ukratko se mora izneti osnovni koncept nasleđivanja, rekurentni rizik i kratak opis kliničkog fenotipa vodeći računa o fenotipskoj heterogenosti i različitoj težini kliničke slike.

Pri opisivanja oboljenja treba biti jasan i ubedljiv, mogu se koristiti najnoviji podaci iz literature, brošura ili pamfleta.

Na kraju, treba im dati pisani izveštaj o savetovanju, koji je vrlo značajan mediko - legalni dokument, koji treba da sadrži najznačajnije podatke o prirodi bolesti i pruženim informacijama.

Mogućnosti reprodukcije i prenatalne dijagnoze

Kada je utvrđen rizik za rađanje deteta iz rizične porodice, zainteresovanim članovima se moraju objasniti njihove reproduktivne mogućnosti. Tu spadaju mogućnosti prenatalne dijagnostike i alternativne reprodukcije. Kao metode alternativne reprodukcije mogu se ponuditi *in vitro* fertilizacija sa donatorskom jajnom ćelijom, veštačka inseminacija i usvojenje deteta.

Metode prenatalne dijagnostike zavise od toga šta se želi dokazati: vizuelizacija ploda za otkrivanje morfoloških malformacija (nakaznosti); biohemijski markeri za skrining rizičnih trudnoća na Daunovim sindrom ili defekte neuralne tube; kariotip iz amnionske tečnosti za otkrivanje Daunovog sindroma kod rizične grupe trudnica (≥ 35 godina, slika 1) ili kod balansirane translokacije kod jednog bračnog para; enzimska i genetičko-molekularna dijagnostika u kulturi horionskih resica, amniocita ili fetalnih normoblasta za monogenske mutacije.

Određivanje markera (PAPP-A¹ i β -HCG u prvom trimestru; α -fetoprotein, horionski gonadotropin i nekonjugovani estriol u drugom tromesečju) u serumu trudnica, zajedno sa nuhalnom translucencom (ultrasonografski marker) dopušta procenu rizika sa verovatnoćom od 60% do 70% za Daunov sindrom i trizomiju 18. para hromozoma (Edvardsov sindrom) bez obzira na starost trudnice.

Indikacije za aspiracionu biopsiju horiona, uzorkovanja amnionske tečnosti amniocentezom i fetalne krvi kordocentezom, fetoskopiju u cilju vizuelizacije fetusne anatomije ili zbog biopsije tkiva fetusa (koža, jetra i sl.) moraju biti vrlo stroge i usaglašene sa očekivanom koristi i stepenom rizika od komplikacija. Mada relativno retke, komplikacije predstavljaju ozbiljan i težak događaj za trudnicu, pa zbog toga, kada se već mora, izvođenje intervencije treba poveriti iskusnom stručnjaku.

Pre svake intervencije trudnica mora u pisanom obliku da dobije vrlo precizne informacije o vrsti intervencije, načinu njenog izvođenja, očekivane koristi i ograničenja ali i mogućim komplikacijama. Vrlo značajno je da se trudnica upozori na činjenicu da se datom analizom ispituje samo određeni problem, a da se ne može govoriti o proveru zdravstvenog stanja ploda u celini i da trudnoća ostaje u istom riziku za ostala oboljenja kao i kod drugih trudnica.

Situacija je mnogo komplikovanija kod trudnica čiji rezultati sprovedenih testova nisu normalni. Uticaj dijagnoze na trudnicu mora biti procenjen individualno i pažljivo. Donošenje odluke treba prepustiti trudnici nakon detaljnog razgovora o problemu. Najčešće mogućnosti su da se trudnoća prekine ili da se iznese do kraja jer se, za sada, malo može terapijski intervenisati na plodu.

¹ PAPP-A: skraćena od prvih slova engleskih reči *Pregnancy Associated Plasma Protein A* (protein A povezan sa trudnoćom).

Cilj savetovanja

Zadaci lekara primarne zdravstvene zaštite u integrisanom radu genetskog savetovališta je blagovremeno prepoznavanje problema i poznavanje postupaka i metoda njihovog rešavanja. On treba tačno da zna indikacije za upućivanje zainteresovanih osoba na genetsko savetovanje radi blagovremenog otkrivanja malformisanih fetusa.

Celokupna aktivnost Genetskog savetovališta može da se podelit u dva dela: preventivno delovanje u cilju sprečavanja nastanka jednog broja kongenitalnih malformacija; prenatalno otkrivanje kongenitalnih malformacija.

Kongenitalne malformacije

Pod kongenitalnom malformacijom se podrazumeva *morfološka, strukturalna i funkcionalna abnormalnost organa, organskih sistema i tkiva*. Dele se na kongenitalne nasledne (genetske) i kongenitalne nenasledne. Nenasledne malformacije nastaju ili usled poremećaja u morfogenezi (dismorfogeneza) ili su posledica dejstva toksina, hemijskih agenasa ili infekcije na embrion i fetus.

Poremećaj morfogeneze

Morfološka nepravilnost organa, delova organa ili većeg dela tela može nastati zbog konstitutivnih nenormalnosti razvojnog procesa. Postoji nekoliko oblika morfoloških nenormalnosti: morfološka nepravilnost organa, delova organa ili većeg regiona tela nastala pod dejstvom spoljnih sila ili njihovom interferencijom sa primarno normalnim razvojnim procesom označava se kao *disrupcija* (dezorganizacija); morfološka nepravilnost koja izaziva nenormalan oblik, izgled ili položaj delova tela koji je nastao pod dejstvom mehaničke sile označava se kao *deformacija*; morfološka nepravilnost nastala zbog nenormalne organizacije ćelija u tkivu označava se kao *displazija*.

Nasledne ili genetske malformacije

Nasledne malformacije se deli na hromosomske aberacije, monogene mutacije i poligena multifaktorijalna stanja (tabela 3).

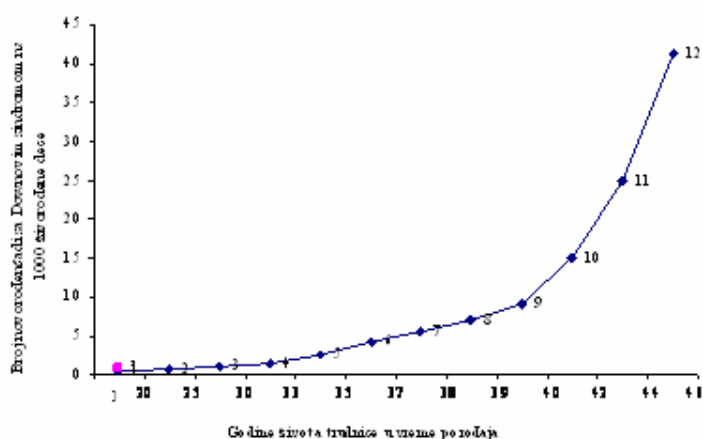
Tabela 3. Etiologija urođenih nepravilnosti

Etiologija	%
Monogenske	7.5
Hromozomske	6
Multifaktorijalne	20
Urođene infekcije	2-3
Majčin dijabetes	1.5
Druge bolesti majke	< 1.5
Medikamentna terapija majke	1-2
Nepoznat uzrok	> 50

Hromozomske aberacije

Hromozomske aberacije predstavljaju patološka stanja numeričke ili strukturne prirode na hromozomima kao osnovnim nosiocima naslednih osobina čoveka, koje su nastale zbog nedostatka ili viška većeg broja (na desetine ili više) gena u njima. Njihova učestalost u opštoj populaciji nije velika i iznosi samo 0.6% ali se kod određenih grupa ljudi javlja češće, a označavaju se kao grupe povećanog rizika i zahtevaju pravovremenu identifikaciju. U ovu grupu spadaju bračni parovi sa, od ranije, poznatom strukturnom aberacijom hromozoma, porodice kod kojih se već rodilo dete sa aberantnim kariotipom, trudnice starije od 35 godina (slika 2) i izgleda, one koje su mlađe od 22 godine.

Normalan kariotip ne mora uvek da označi odsustvo nenormalnosti jer se u nekim stanjima ona može otkriti specijalnim dijagnostičkim postupkom (na primer, kod sindroma Prader-Willi/Angelman, fragilnog X hromozoma, Rubenstein-Taybi, Beckwith-Wiedemann, Bardet-Biedl i dr).



Slika 2. Korelacija između godina starosti trudnica i incidencije Daunovog sindroma

Monogenska oboljenja

Monogena oboljenja predstavljaju nasledne bolesti koje nastaju usled sličnih promena (mutacija) u samo jednom jedinom genu ili, ređe, u dva gena, kada oni postoje, koji zajednički kontrolišu sintezu istog proteina (α -talasemija, na primer), a mikroskopski su nevidljive. Promene u genu izazivaju kvantitativnu ili kvalitativnu nenormalnost u sintezi enzimskog produkta (enzimskog, strukturnog ili transportnog proteina). Pojedinačno su retke, a kao grupa predstavljaju značajan problem jer ih je do sada otkriveno više od 6000 sa incidencom 1/100 porođaja, odnosno oko 1% populacije (2, 5).

Kada je mutantni gen lokalizovan na somatskim hromosomima tada se govori o *autosomnom* nasleđivanju, dok je *polno zavisno* kada se nalazi na

polnim hromosomima. Postoje dva oblika monogenских mutacija. *Dominantni*, za kliničko ispoljavanje dovoljna je mutacija samo na jednom alelnom genu; *recesivni*, neophodna je mutacija oba alelna gena (homoalelni i heteroalelni homozigoti). Prema tome, i stopa rizika za bolesno potomstvo određenog bračnog para je različit. Kod dominantnog oblika rizik je 50:50 dok je u recesivnom obliku 1:4 (jedno od 4 dece je bolesno (25%), jedno je zdravo, a dva su klinički zdravi nosioci iste mutacije kao njihovi biološki roditelji ali je prenose svome potomstvu). Procentualno iskazivanje rekurentnog rizika za porodicu ne mora da znači dovoljno objašnjenje, jer se bolesno dete može roditi iz nekoliko uzastopnih trudnoća, i obrnuto, što je od značaja kada se daje informacija.

Kod polno zavisnog nasleđivanja u dominantnom obliku podjednako obolevaju deca oba pola, ali su muška deca teže bolesna (hipofosfatemijski rahitis, hiperamoniemija tip II, na primer). Recesivne forme X naslednih bolesti kod muške dece se ponašaju kao dominantni oblici nasleđivanja (hemizigotna stanja) i oboljev samo muški pol, a izuzetno i ženska deca (mehanizam ljonizacije ili neki drugi razlozi) dok su žene asimptomski nosioci i prenosioci mutacije (Dišenova distrofija, hemofilija).

Citoilazmatsko ili mitohondrijalno nasleđivanje

Ovaj oblik nasleđivanja je specifičan jer, između ostalog, ne podleže pravilima Mendelovih zakona o nasleđivanju. Ukratko, to je heterogena grupa multisistemskih i progresivnih oboljenja kod kojih sintezu enzimskih proteina kontrolišu geni locirani na mitohondrijalnoj DNK (*mtDNK*). Oboljenje se uvek prenosi preko majke, a njegova klinička izražajnost je zavisna od broja nasleđenih mutantnih mitohondrija i njihove tkivne distribucije.

Poligena oboljenja

Poligena oboljenja predstavljaju grupu etiološki nedovoljno objašnjenih bolesti koje su pod kontrolom većeg broja gena, a nastaju ili nezavisno od faktora spoljne sredine ili u sadejstvu sa njima. Smatra se, naime, da je odgovarajući enzimski ili strukturni protein kompleksne strukture, čije su pojedine proteinske podjedinice pod kontrolom različitih gena na istim ili odvojenim hromozomima. Za ispoljavanje određenih bolesti nekada je dovoljna sama mutacija, a za druge i sadejstvo faktora spoljne sredine. Učestalost ovih bolesti je procenjena na oko 2% populacije. Danas se, međutim, smatra da će sve veći broj ljudi u života imati kliničke manifestacije genetski uslovljenih poremećaja zdravlja (hipertenzija, dijabetes, hronični reumatizam, arterioskleroza, maligne bolesti, shizofrenija, Alzheimer-ova demencija, Parkinson-ova bolest i dr.) (6).

Metode za prevenciju kongenitalnih anomalija

Sve više ima dokaza da se neke kongenitalne malformacije mogu sprečiti. Među njima su nepravilnosti neuralne tube (folna kiselina u dozi 0,4- 4,0 mg perikonceptijski i u prvom trimestru) (7, 8), jedan broj kongenitalnih srčanih mana (polivitamini i oligominerali), dijabetična embriopatija (mioinozitol), ali i

meduloblastom i drugi neuroektodermalni tumori kod dece ispod 15. godine života, a koja su rođena iz folatima preveniranih trudnoća (9).

Metode za otkrivanje kongenitalnih malformacija

Danas je moguće otkrivanje hromozomskih aberacija i drugih morfoloških malformacija pomoću biohemijskih markera u skriningu trudnih žena, kariotipa ploda iz fetalnih ćelija ili cirkulišućih fetalnih normoblasta u krvi trudnice, i ultrazvuka.

Biohemijski markeri

Biohemijski markeri su proteinske materije fetoplacentarnog porekla, a nalaze se u krvi trudnice. Poznat je veći broj, manje ili više pouzdanih, markera koji mogu da se određuju, pojedinačno ili u kombinaciji, u različitoj starosti trudnoće.

Za otkrivanje fetusa sa Daunovim sindromom najčešće se kombinuju dva ili tri markera i zajedno sa godinama života trudnice se izračunava stepen rizika za datu trudnoću. Dobijene vrednosti se upoređuju sa multipliciranom medijanom za trudnice zdravih fetusa iste gestacijske starosti, a izražavaju se u MoM-ima.

Za otkrivanje malformacija neuralnog tubusa (anencfalija, meningo/mijelokela, spina bifida), ponekad i za defekte drugih membrana, koristi se samo α -fetoprotein kao izolovani marker iz krvi trudnice i plodove vode, ili acetil-holinesteraza iz amnijske tečnosti. Vrednosti α -fetoproteina veće najmanje 2,5 puta od normalnih (1,0 MoM) mogu sa većom verovatnoćom da ukažu na defekte telesnih membrana, ali je prisustvo acetil-holinesteraze i u tragu patološki nalaz (10, 11). Zavisno od vrste markera, uzorak se uzima u prvom ili drugom trimestru trudnoće.

Indikacije za upućivanje u genetsko savetovaništvo

Indikacije mogu biti različite: godine života roditelja, majka ≥ 35 , otac > 50 ; pozitivna porodična anamneza o naslednom oboljenju; prisutan rizik za hromozomsko oboljenje; prethodno dete rođeno sa hromozomskom aberacijom; poznata hromozomska translokacija kod jednog od roditelja; skrining heterozigota zasnovan na etničkom poreklu (**Tay-Sachs-ova** bolest kod Aškenazi Jevreja; tirozinemija kod Kanadana francuskog porekla; talasemija kod osoba mediteranskog, arapskog i indo-pakistanskog porekla; anemija srpastih ćelija kod ljudi iz Zapadne Afrike, mediteranskog, arapskog, indo-pakistanskog, turskog i istočno azijskog porekla); patološki skrining (markeri) trudnice na kongenitalne malformacije; poznata nasledna monogenska bolest u porodici oba ili jednog braćna partnera; tačno utvrđivanje oboljenja kod propositusa; trudnica bila izložena dejstvu radijacije, toksina, lekova i infekcija; ispitivanje ultrazvukom.

Indikacije za određivanje kariotipa

Kariotip fetusa može se odrediti iz horionskih resica od 8 do 12 nedelje gestacije, iz kulture amniocita između 16-18 nedelje gestacije (period najveće vijabilnosti ćelija) i iz kulture limfocita fetalne krvi (kordocenteza iza 20. nedelje trudnoće). Aspiracija krvi iz placente u našim uslovima se ne radi, mada su njene mogućnosti komparativno znatno veće ali je i mogućnost komplikacija veća.

Kariotip fetusa treba da se odredi u sledećim stanjima: kod trudnica ≥ 35 godina života; kod trudnica čiji su biohemijski i/ili biološki markeri patološki; kod X naslednih monogenih oboljenja u porodici radi određivanja pola fetusa; kada postoje translokacione hromozomske aberacije u porodici; kod trudnica mlađih od 22 godine (?).

Indikacije postoje i kod bračnih parova sa primarnim sterilitetom ili ako imaju dete sa translokacionom hromozomskom aberacijom.

Indikacije za molekularnu analizu DNK

Molekularna analiza DNK je egzaktna metoda i koristi se kao poslednje dijagnostičko sredstvo za potvrđivanje kliničke dijagnoze propozitusa, informativnosti roditelja indeksnog bolesnika i homozigotnog stanja fetusa u prenatalnoj dijagnostici.

Druge dijagnostičke metode

Dijagnoza određenih naslednih monogenih bolesti može, ponekad, da se postavi isključivo analizom krvi i mokraće (kod propozitusa) ili amnijske tečnosti (kod fetusa) na metabolite aminokiselina i organskih kiselina. Takva stanja su habitualni pobačaji (žene heterozigoti za homocistinuriju) i prenatalna dijagnoza kod fetusa.

Indikacije za enzimske analize

Enzimske analize su indikovane kod naslednih metaboličkih i imunoloških oboljenja kod propozitusa i u prenatalnoj dijagnostici. Koristi se kultura fibroblasta horionskih resica, amniocita i fetalnih limfocita.

Zaključak

Napredak moderne tehnologije i sve veća znanja u oblasti naslednih i nenaslednih malformacija omogućila su nam savremeni pristup njihovoj prevenciji, dijagnostici i terapiji. Daleko smo, međutim, od postavljenog cilja da se trajno razreši ovaj problem. To nije samo posledica još uvek nedovoljnih saznanja medicinske nauke, već i našeg nedovoljnog pojedinačnog znanja i, često, prenebraganja već poznatih zakonitosti.

Mada su nasledne bolesti relativno retke, zbirno predstavljaju ne samo pojedinačni već i problem javnog zdravstva, pogotovu kada se ima na umu i kontinuirano smanjenje stope prirodnog priraštaja stanovništva. Stoga je razložno da se daljim razvojem neophodne tehnologije i poboljšanjem ekonomskog stanja u društvu, učine dostupnim svakom pojedincu saznanja savremene medicine. Osim toga, neophodno je pravovremeno i tačno angažovanje lekara iz primarne zdravstvene zaštite, kao jednog od ključnih nosilaca zdravstvene zaštite, u cilju prevencije rađanja invalidnog potomstva.

Reference

1. Connor JM, Ferguson-Smith MA. Essential Medical Genetics. Second Ed, Blackwell Sci Pub, 1987.
2. McKusik V. Mendelian Inheritance in Man-catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive and X linked Phenotypes. Baltimore & London: The John's Hopkins University Press, 1986.
3. Seashore MR, Wappner RS: Genetics in Primary Care & Clinical Medicine. Prentice Hall Int, 1996; p196–201.
4. Stojanov Lj, Marjanović B. Nasledne neurometaboličke bolesti kod dece. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2002.
5. Baird PA, et al. Genetic disorders in children and young adults: a population study. Am J Hum Genet 1988; 42:677.
6. Baird PA, Anderson TNj, et al. Genetic Disorders in Children and Young Adults: a population study; citat iz Harris R: How well do we manage families with genetics problems? Br Med J 1991;303:1412–3.
7. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the MRC Vitamin Study. Lancet 1991; 338; 132-7.
8. Report from an Expert Advisory Group. Folic Acid and the prevention of neural tube defects. London: Department of Health, 1992.
9. Thorne RN, Pearson AD, Nicoll JA, Coakham HB, Oakhill A, Mott MG, et al. Decline in Incidence of Medulloblastoma in Children. Cancer 1994; 74: 3240–4.
10. Đorđević M. Specifičnost i pouzdanost alfa-feto proteina u serumu trudnica kao markera za defekt neuralne cevi kod fetusa. Magistarska teza. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2003.
11. Subotić Z. Značaj određivanja biohemijskih markera u serumu trudnih žena za rano otkrivanje anomalija ploda. Reproktivno zdravlje stanovništva-mogućnosti savremene medicine. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 1997; 39–46.