

Biokemijski testovi probira kromosomopatija i njihova primjena u Hrvatskoj

Koraljka Đurić*

Cilj je prikazati metode prenatalnog probira fetalnih aneuploidija u Hrvatskoj, s naglaskom na ulogu biokemijskih biljega u majčinoj krvi. Usporediti osjetljivost i specifičnost različitih metoda prenatalnog probira u I. i II. tromjesečju trudnoće. Uspješnost probira (zadovoljavajuća stopa detekcije Downovog sindroma uz minimalnu stopu lažno pozitivnih u probiru) postiže se pravilnim odabirom vrste i broja biljega te ukupnom kontrolom i osiguranjem kakvoće probiranja. Ciljani kriteriji za probir u općoj populaciji trudnica su uspjeh detekcije >75% uz najviše 5% lažno pozitivnih rezultata. Modeli prenatalnog probiranja u Hrvatskoj koji uključuju biokemijske testove su: u I. tromjesečju trudnoće kombinacija debljine NN i biokemijskog probira sa sl.βhCG i PAPP-A u izračunu zajedničkog rizika (kombinirani probir). Potvrдна dijagnostička metoda je kariotipizacija korijalnih resica. U II. tromjesečju trudnoće trostruki (nE3 + uk.βhCG + AFP) ili dvostruki (sl.βhCG + AFP) biokemijski probir. Potvrдна dijagnostička metoda je kariotipizacija stanica plodove vode. Optimalni modeli uspješnog probiranja trudnica prije primjene invazivnog zahvata koji zadovoljavaju navedene kriterije su kombinirani ultrazvučni i biokemijski probir u I. tromjesečju trudnoće i trostruki (nE3+uk.βhCG+AFP) biokemijski probir u II. tromjesečju.

Ključne riječi: aneuploidija; Hrvatska; biokemijski biljezi; prenatalna dijagnoza

BIOKEMIJSKI PROBIR U HRVATSKOJ

Biokemijski biljezi fetalnih aneuploidija u majčinom krvotoku dio su prenatalne dijagnostike u Hrvatskoj više od 20 godina. Prenatalna dijagnostika fetalnih kromosomopatija započela je u Hrvatskoj 1971. godine razvojem programa kariotipizacije stanica plodove vode nakon rane amniocenteze u trudnica u dobi od 35 ili više godina (1). Biokemijski biljezi određuju se u krvi trudnice kao dio biokemijskog probira fetalnih aneuploidija od 1994. godine, najprije kao dio tzv. trostrukog testa, a od 1996. kao dio dvostrukog testa koji se provodi u II. tromjesečju trudnoće (2, 3). Nazivi trostruki i dvostruki test zapravo nisu dovoljno točni, jer govore o broju, ali ne i o vrsti biokemijskih biljega koji se određuju. Najčešće su to kao prvi bili biljeg alfa-fetoprotein (AFP), kao drugi biljeg ukupni ili slobodni beta lanac humanog korigorskog gonadotropina (uk.βhCG ili sl.βhCG) i kao treći biljeg nekonjugirani estriol (nE3). Idealno razdoblje trudnoće za probir ovim biokemijskim biljezima je od 15. do navršene 17. tjedna trudnoće (iako se probir može provesti sve do 21.

tjedna), a osim rizika za trisomije 21 te 18 i 13, daje rizik i za malformaciju nepotpunog zatvaranja neuralne cijevi fetusa (NTD). Kalkulaciju potonjeg rizika omogućuje određivanje AFP-a. Naime, snižene koncentracije AFP-a u majčinom krvotoku povećavaju rizik za aneuploidije, dok dva ili više puta povišene vrijednosti AFP-a u odnosu na očekivane upućuju na rizik za NTD (4).

U 2006. godini biokemijski je probir iz II. prešao u I. tromjesečje trudnoće i u Hrvatskoj (5). Provodi se od 11. do navršene 14. tjedna trudnoće istodobnom upotrebom dvaju biokemijskih i jednog ultrazvučnog biljega. Stoga je poznat i kao kombinirani probir u I. tromjesečju trudnoće. Biokemijski biljezi su protein A pridružen trudnoći (PAPP-A) i

* Medicinsko biokemijski laboratorij, Poliklinika SUNCE, Trnjanska cesta 108, 10000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Koraljka Đurić, Trnjanska cesta 108, 10000 Zagreb,
e-mail: koraljka.duric@sunce.hr

Primljeno/Received: 17. 2. 2015., Prihvaćeno/Accepted: 3. 6. 2015.

sl. β hCG, dok je ultrazvučni biljeg nuhalni nabor (NN). Hrvatsko društvo za perinatalnu medicinu dalo je 2010. godine strukovne preporuke za prenatalnu dijagnostiku kromosomopatija u Hrvatskoj (6). Ultrazvučni probir mjerenjem nuhalnog zadebljanja na vratu fetusa od 11. do 14. tjedna trudnoće preporučan je za sve trudnice. Kariotipizacija stanica amnijske tekućine ili korionskih resica nakon možebitno invazivnog zahvata amniocenteze ili aspiracije preporučena je za sve trudnice ≥ 36 godina života u trenutku zanošenja. U trudnica mlađih od 36 godina, uz već spomenuti ultrazvučni probir u I. tromjesečju, preporučuje se biokemijski probir u II. tromjesečju ili u I. tromjesečju trudnoće biokemijski ili kombinirani probir. Ostaje nejasno je li snaga preporuke za kombinirani probir kao najuspješnije neinvazivne metode probiranja prije primjene invazivnog zahvata trebala biti naglašena i u predloženom modelu prenatalne zaštite u Hrvatskoj. Naime, za razliku od ultrazvučnog probira, onaj kombinirani je zahtjevnije organizirati u nacionalnom modelu.

Biokemijski biljezi aneuploidija i izračun rizika

Probiranje trudnica prije primjene invazivnog zahvata omogućuje izračun rizika za pojavu trisomije u trudnoći. Rizik je sam po sebi teško pojmljiva veličina. Možda najjednostavniju definiciju rizika sadrži sljedeća tvrdnja: rizik je kalkurirana prognoza moguće opasnosti (7). Već u ovoj tvrdnji naglašena je potreba za kvantifikacijom rizika, što obično dovodi do novog problema, a to je razumijevanje brojčano izraženog rizika (npr. je li veći rizik 1:100 ili 1:200?).

Biokemijski biljezi koji se primjenjuju u probiru fetalnih kromosomopatija nemaju direktnu povezanost s pojedinim kromosomima 21, 18 ili 13. Oni su zapravo biljezi funkcije fetoplacentne jedinice u trudnoći. Iz toga proizlazi i njihova nepotpuna dijagnostička osjetljivost i specifičnost u probiru. Budući da je funkcija fetoplacentne jedinice u trudnoći podložna i značajnim individualnim i biološkim razlikama te da se i unutar iste trudnoće značajno mijenja iz tjedna u tjedan gestacije, izmjerene koncentracije biokemijskih biljega u majčinoj krvi nam same po sebi malo govore. Značajne promjene razine biljega tijekom trudnoće moguće je kompenzirati pretvorbom izmjerenih koncentracija u MoM vrijednosti (višekratnik medijana razina u neugroženim trudnoćama). Riječ je o jednostavnoj matematičkoj modifikaciji kojom se specifična koncentracija biljega u trudnice dijeli s poznatim medijanom koncentracije biljega u istom gestacijskom tjednu u euploidnim kontrolnim trudnoćama. Na primjer, ako je u trudnice izmjerena dva puta veća koncentracija PAPP-A proteina u odnosu na očekivani medijan specifičan za isti tjedan gestacije i euploidne trudnoće, individualni PAPP-A MoM će biti 2,0. Razvidno je kako je idealna

MoM vrijednost 1,0. To znači da koncentracija biokemijskog biljega tijekom trudnoće najviše nalikuje na očekivanu vrijednost.

Postupnik izračuna rizika trisomije u trudnoći je sljedeći:

1. Izmjeriti individualne biokemijske i ultrazvučne biljege u odgovarajućem tjednu trudnoće.
2. Procijeniti gestacijsku dob u trenutku probira što je moguće točnije (u I. tromjesečju trudnoće obvezno je izmjeriti udaljenost tjeme-trtica (CRL), dok se u II. tromjesečju trudnoće gestacijska dob procjenjuje najčešće prema dužini femura ili opsegu glavice).
3. Poznavati medijane biljega u euploidnim trudnoćama prema gestacijskoj dobi. Ovdje valja naglasiti preporuku da su medijani specifični za gestacijsku dob dobiveni na statistički zadovoljavajućem uzorku kontrolnih trudnoća s poznatim euploidnim ishodom te da su izmjereni u krvi trudnica istom analitičkom metodom kao i koncentracija biljega u individualnom probiru.
4. Izračunati individualne MoM vrijednosti za sve biokemijske i ultrazvučne biljege.
5. Uvrstiti individualne MoM vrijednosti biljega u matematički model vjerojatnosti (8). U ovom modelu osnovno polazište je rizik za pojavu kromosomopatija prema dobi trudnice. On se u konačnici modificira rizikom da razdioba biljega u individualnoj trudnoći više nalikuje na razdiobu biljega u trudnoćama s viškom kromosoma 21, 18 ili 13, a manje na razdiobu biljega u euploidnim trudnoćama. I ovdje vrijedi preporuka da je razdioba biljega u populacijama euploidnih i aneuploidnih trudnoća istražena na adekvatnom statističkom uzorku, a za biokemijske biljege istom analitičkom metodom kao i u individualnoj trudnoći.
6. Većina matematičkih modela i programa daje kao rezultate probira zasebne rizike prema dobi trudnice, za pojavu trisomije 21 u trudnoći te za pojavu trisomija 18 i 13. Interpretaciju izračunatih rizika omogućuje usporedba s graničnim rizikom. To je dogovorno odabran rizik u odnosu na koji procjenjujemo onaj izračunati i kategoriziramo individualni rizik kao povećan ili smanjen. Granični rizik je najčešće definiran u rasponu od 1:200 do 1:300, ovisno o pojedinom modelu. Važno je napomenuti da je granični rizik aproksimativan i da ga nipošto ne treba smatrati isključivim čimbenikom u prosudbi rezultata probira i pri donošenju preporuke za dijagnostičke postupke kojima će se eventualno dokazati aneuploidna trudnoća. U konačnici, rizik 1:200 koji može svrstati trudnicu kao pozitivnu u probiranju još uvijek znači veću vjerojatnost normalnog (199 od 200) nego patološkog (1 od 200) kariotipa.

7. Interpretacija rizika trisomije u trudnoći posljednji je i najkompleksniji dio probiranja. Iako većina modela daje zaključak/preporuku za primjenu dijagnostičke metode kao potvrde postojanja kromosomopatije u trudnoći, interpretacija se nikako ne smije temeljiti samo na tom dijelu rezultata. Potrebno je detaljno analizirati koja je komponenta u probiranju najviše pridonijela pozitivnom rezultatu (dob trudnice, ultrazvučni ili pojedini biokemijski biljeg). Naime, nemaju sve komponente u probiru jednaku osjetljivost i specifičnost za detekciju trisomije 21. Na primjeru kombiniranog probira u I. tromjesečju trudnoće pojedinačno najosjetljiviji biljezi u detekciji trisomije 21 su NN i PAPP-A, dok su dob trudnice i sl.βhCG najmanje specifični (tj. značajno pridonose stopi lažno-pozitivnih rezultata probiranja)(9). I pouzdanost pojedinog biljega u probiranju značajno ovisi i o gestacijskom tjednu u kojem je izmjeren u preporučenom razdoblju za probir. Primjer je PAPP-A koji je značajno bolji biljeg izmjeren u 10. tjednu trudnoće u odnosu na određivanje u 13. tjednu iste gestacije (10). Zasebni pregled i interpretacija dobnog, biokemijskog i ukupnog rizika te individualnih MoM vrijednosti daje odgovor zašto je trudnica pozitivna u probiru. I naposljetku, ne treba zaboraviti da je trudnica ta koja sama procjenjuje je li rizik za nju povećan ili prihvatljiv. Uloga svih medicinskih subjekata, a posebno onih koji interpretiraju rezultate probiranja, zapravo je savjetodavna.

Značajan broj bioloških i patofizioloških čimbenika osim kromosomopatija može utjecati na individualnu razdiobu biokemijskih biljega u trudnoći, a s tim u vezi i na izračunati rizik (11). Prema postupniku za izračun rizika jasno je da je najznačajniji biološki čimbenik starosna dob trudnice koja *a priori* definira rizik za pojavu trisomija. Direktna posljedica toga je vjerojatnija pojava pozitivnog rezultata u starijih trudnicama, a samim tim i veća stopa detekcije trisomija kao i lažno pozitivnih rezultata probiranja. U matematičkom programu za izračun rizika moguće je korekcijama umanjiti utjecaj nekih bioloških i patofizioloških čimbenika na razdiobu biokemijskih biljega, poput tjelesne težine trudnice, pušenja cigareta u trudnoći (utječe i na njen ishod), šećerne bolesti tipa I. u trudnice, broj prijašnjih trudnoća i porođaja (12-14). Trisomija u prethodnoj trudnoći (napose regularni tip trisomije 21) ima faktor korekcije u probiru koji je rizik ponavljanja. Poseban problem je blizanačka trudnoća u kojoj nije moguće izračunati zasebne biokemijske rizike za pojedini fetus. Za razliku od specifičnih ultrazvučnih mjerenja (15), nemoguće je razlikovati u kojoj mjeri pojedini fetus pridonosi izmjerenoj koncentraciji biokemijskih biljega u majčinoj krvi. Aproximativna očekivana MoM vrijednost biokemijskih biljega u blizanačkoj trudnoći je 2,0 ako su blizanci bikorijati. U monozigotnih (monokorijatnih) blizanaca

vrijednosti biokemijskih biljega su niže u odnosu na bikorijate (16). Nažalost, i za neke druge čimbenike koji mogu utjecati na koncentraciju biokemijskih biljega nemamo odgovarajuću mogućnost korekcije u izračunu (16). To je u trudnoćama nakon postupaka potpomognute reprodukcije utjecaj stimulacije folikulogeneze na kasniju funkciju fetoplacentarne jedinice, a poseban problem su trudnoće nakon donacije jajne stanice, prvenstveno zbog dobnog rizika za pojavu trisomije koji u tim slučajevima nije u vezi sa životnom dobi trudnice, već s onom donorice jajne stanice. Na kraju treba spomenuti da mnoge komplikacije u trudnoći i porođaju, koje nemaju veze s brojem kromosoma fetusa, značajno mijenjaju funkciju fetoplacentarne jedinice u trudnoći, a s tim i izračunati rizik u biokemijskim testovima ili komponenti probira (17). To su poremećaji u placenciji, prijevremeni porođaj, vaginalno krvarenje, prijevremeni porođaj, zastoj rasta, smrt ploda, hipertenzija, preeklampsija i mnogi drugi. Korekcija ovih patofizioloških čimbenika nije faktor u matematičkom modelu za izračun rizika, već interpretacija nalaza i praćenje trudnice. Naime, iako ovi utjecaji umanjuju pouzdanost probiranja trisomija u trudnoći, interpretacija MoM vrijednosti i biokemijski rizik mogu skrenuti pozornost na trudnoću kojoj prijeti nepoželjni ishod, čak i u slučajevima niskog rizika za pojavu trisomija (11).

Biokemijsku komponentu probiranja kromosomopatija (samostalno ili u kombinaciji) danas čine sljedeći biljezi i modeli (16):

- u I. tromjesečju trudnoće sl.βhCG i PAPP-A
- u II. tromjesečju trudnoće trostruki (AFP, sl.βhCG ili uk. βhCG, nE3) ili četverostruki (AFP, sl.βhCG ili uk.βhCG, nE3, inhibin A) biokemijski probir.
- probir u I. i II. tromjesečju u iste trudnice (integrirani probir). Rezultat probiranja je zajednički rizik koji se interpretira u II. tromjesečju.

ZAKLJUČAK

Biokemijski biljezi fetalnih aneuploidija u majčinom krvotoku primjenjuju se danas kao zasebni biokemijski testovi probira kromosomopatija ili u kombinaciji s ultrazvučnim biljezima u I. i II. tromjesečju trudnoće (Tablica 1). Dodatak biokemijskih biljega u modele probiranja tijekom I. i II. trimestra trudnoće značajno povećava uspjeh detekcije trisomije 21 u odnosu na dobnii kriterij za primjenu možebitno invazivne metode uzorkovanja i kariotipizaciju. Osim biokemijskih biljega, u I. tromjesečju trudnoće pouzdanost probiranja značajno povećava uporaba ultrazvučnih biljega, u prvom redu NN-a a kao dodatni biljeg može se detektirati prisutnost nosne kosti (NB) fetusa (16). Rezultati probiranja trisomije 21 u različitim modelima koji su prikazani u tablici 1 upućuju na optimalan odnos kliničke osjetljivosti (stopa

TABLICA 1. Pouzdanost probiranja trisomije 21 tijekom I. i II. tromjesečja trudnoće u ovisnosti o kombinaciji biokemijskih i ultrazvučnih biljega kromosomopatija. Preuzeto iz SURUSS (*) i FASTER (**) istraživanja (18, 19). *** Preuzeto iz istraživanja Tišlarić-Medenjak i sur. (4)

Vrsta probira	Detekcija trisomije 21 (%)	Lažno pozitivni (%)
<i>11-14 tjedana trudnoće</i>		
MD (majčina dob)	30	5
MD + NN	70**	5
MD + NN + sl.βhCG + PAPP-A	86*, 85**	5
<i>15-18 tjedana trudnoće</i>		
MD + nE3 + uk.βhCG + AFP	77*, 69**	5
MD + sl.βhCG + AFP	75***	7,5***

detekcije) uz prihvatljivu stopu lažno pozitivnih (<=5% u ovisnosti o životnoj dobi probirane populacije trudnica) za kombinirani biokemijski i ultrazvučni probir u I. tromjesečju trudnoće. Ipak, za trudnice koje nisu u prilici uključiti se u probir u I. tromjesečju trudnoće, biokemijski probir u II. tromjesečju kombinacijom triju biokemijskih biljega (AFP, uk.βhCG, nE3) također daje zadovoljavajući odnos detekcije trisomije 21. kromosoma i stope lažno pozitivnih trudnica u probiranju (Tablica 1). U Hrvatskoj se model probiranja kombinacijom biokemijskih i ultrazvučnih biljega u I. tromjesečju trudnoće primjenjivao prema podacima iz 2011. godine u 4 centra (KBC „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu, KB Merkur u Zagrebu, KBC Osijek, KBC Split) te u 2 privatna zdravstvena sustava (Poliklinika SUNCE i Medicinsko-biokemijski laboratorij Breyer) (20). Tijekom 2011. godine u Hrvatskoj su sveukupno 6 472 trudnice bile uključene u prenatalni probir Downovog sindroma kombiniranim ultrazvučnim i biokemijskim testom. U odnosu na ukupni broj porođaja te godine (40 629), što možemo djelomično usporediti s ukupnim brojem trudnoća, to je skromni udio od 15,9%. S obzirom na to da je broj trudnica uključenih u program kombiniranog prenatalnog probira kromosomopatija u I. tromjesečju trudnoće u Hrvatskoj kontinuirano rastao od 2009. do 2011. godine, a da je s druge strane broj porođaja na godinu bio u laganom opadanju, za očekivati je kako je danas udio trudnica uključenih u ovaj optimalni model prenatalnog probira u Hrvatskoj ipak veći. No organizacija harmoniziranog nacionalnog modela prenatalne zaštite na način da svaka trudnica ima jednake mogućnosti u odabiru modela probira i dalje nedostaje.

Kratice:

AFP, alfa – fetoprotein
 uk.βhCG – ukupni beta lanac humanog korionskog gonadotropina
 sl.βhCG – slobodni beta lanac humanog korionskog gonadotropina
 nE3 – nekonjugirani estrioli
 NTD – nepotpuno zatvaranje neuralne cijevi fetusa

PAPP-A – protein A pridružen trudnoći
 NN – nuchalni nabor
 MoM – višekratnik medijana
 CRL – udaljenost tjeme-rtica
 NB – nosna kost
 MB – majčina dob

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

DOPRINOSI AUTORA/DECLARATION OF AUTHORSHIP

Svi autori jednako su doprinijeli izradi rada/All authors have equally contributed to a manuscript writing

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili the *Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

- Zergollern Lj. Razvoj prenatalne dijagnostike u Hrvatskoj. U: Kurjak A, Stavljenić-Rukavina A, Pavelić K, urednici. Prenatalna dijagnostika i terapija. Tonimir, Varaždinske Toplice, 2000:3-15.
- Huderer-Duric K, Skrablin S, Kuvacic I, Sonicki Z, Rubala D, Suchanek E. The triple-marker test in predicting fetal aneuploidy: a compromise between sensitivity and specificity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;88:49-55.
- Brajenović-Milić B, Tišlarić D, Bačić J, et al. Screening for Down's syndrome and neural tube defect in Croatia. *Fetal Diagn Ther.* 1998;13:367-371.
- Tišlarić-Medenjak V, Košec V, Tonković-Đurišević I, et al. Biochemical screening of fetal aneuploidies and neural tube defects by "Double-Test" in Croatia: a 10 years' experience. *Coll Antropol.* 2011;35:957-62.
- Tišlarić-Medenjak D, Košec V, Kos M, et al. Combined ultrasound and biochemical screening for fetal aneuploidy at 10-14 weeks of pregnancy: first results of test performance in Croatia. *Gynaecol Perinatol.* 2008;17:195-200.
- Hrvatsko društvo za perinatalnu medicinu Hrvatskoga liječničkog zbora. Nacionalna stručna preporuka za prenatalni probir i dijagnostiku kromosomopatija. *Gynaecol Perinatol.* 2010;19:119-126.
- Wikipedia. Hansson SO, Zalta EN. Risk. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy.* 2014.
- Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. *Ann Clin Biochem.* 1989;27:452-8.
- Cuckle HS, van Lith JMM. Appropriate biochemical parameters in firsttrimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 1999;19:505-12.
- Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, et al. The effect of temporal variation in biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimesters of pregnancy on the estimation of individual patient specific risks and detection rates for Down's syndrome. *Ann Clin Biochem.* 2003;40:219-31.
- Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30:918-49.

12. Neveux LM, Palomaki GE, Larrivee DA, Knight GJ, Haddow JE. Refinements in managing maternal weight adjustment for interpreting prenatal screening results. *Prenat Diagn.* 1996;16:1115-9.
13. Spencer K. The influence of smoking on maternal serum AFP and free beta hCG levels and the impact on screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 1998;18:225-34.
14. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Stone RB. Maternal serum unconjugated oestriol and human chorionic gonadotrophin levels in pregnancies with insulin-dependent diabetes: implications for screening for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:51-3.
15. Pandya PP, Hilbert F, Snijders RJ, Nicolaides KH. Nuchal translucency thickness and crown-rump length in twin pregnancies with chromosomally abnormal fetuses. *J Ultrasound Med.* 1995;14:565-8.
16. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31:7-15.
17. Duric K, Skrablin S, Lesin J, Kalafatic D, Kuvacic I, Suchanek E. Second trimester total human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein and unconjugated estriol in predicting pregnancy complications other than fetal aneuploidy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;110:12-5.
18. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *Br J Obstet Gynecol.* 2004;111:521-31.
19. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-Trimester or Second-Trimester Screening, or Both, for Down's Syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353:2001-11.
20. Zec I, Đurić K, Tišlarić-Medenjak D, et al. Diagnostic accuracy of the first-trimester combined screening for fetal trisomies in croatian pregnant women. U objavlivanju.

SUMMARY

Screening for chromosomopathies by biochemical markers and their utilization in Croatia

K. Đurić

The aim is to provide a review of the prenatal screening methods for fetal aneuploidies in Croatia, with special reference to the role of biochemical markers in maternal blood, and to compare the sensitivity and specificity of various methods of prenatal screening between the first and second trimester of pregnancy. Successful screening, i.e. a satisfactory rate of Down syndrome detection with minimal rate of false-positive screening results, is achieved by choosing appropriate type and number of markers, along with overall screening quality control and quality assurance. Target criterion for screening in the general population of pregnant women is >75% detection with no more than 5% of false-positive results. The following models of prenatal screening by biochemical assays are used in Croatia: in the first trimester, a combination of nuchal thickness and biochemical screening with free β hCG and PAPP-A for common risk calculation (combined screening), with chorionic villus karyotyping as a confirmation diagnostic method; and in the second trimester, triple ($uE3 + total \beta hCG + AFP$) or double (free $\beta hCG + AFP$) biochemical screening, with amniotic fluid cell karyotyping as a confirmation diagnostic method. Optimal models of successful screening of pregnant women before an invasive procedure, which meet the above mentioned criteria, are combined ultrasonographic and biochemical screening in the first trimester and triple ($uE3 + total \beta hCG + AFP$) biochemical screening in the second trimester of pregnancy.

Keywords: aneuploidy; Croatia; biochemical markers; prenatal diagnosis