

# Učestalost genetskih bolesti i prirođenih malformacija u djece liječene na dječjoj kirurgiji Kliničkog bolničkog centra Zagreb

---

Sinjeri, Dorotea

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:792031>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-20**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dorotea Sinjeri**

**Učestalost genetskih bolesti i prirodnih malformacija u  
djece liječene na dječjoj kirurgiji Kliničkog bolničkog  
centra Zagreb**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za dječju kirurgiju i urologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Tomislava Luetića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021/2022.

## **POPIS I POJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:**

MELAS: sindrom obilježen mitohondrijskom encefalopatijom i krizama nalik na moždani udar

IUGR: fetalni zastoj u rastu

Beta hCG: beta humani korionski gonadotropin

PAPP-A: plazmatski protein A svojstven trudnoći

AFP: alfa fetoprotein

uE3: nekonjugirani estriol

NIPT: neinvazivni prenatalni DNA test

GTG: G-banding with Giemsa

FISH: fluorescentna in situ hibridizacija

CGH: komparativna genomska hibridizacija

SKY: spektralna kariotipizacija

M-FISH: višebojna fluorescentna in situ hibridizacija

mBAND: višebojno pruganje

MLPA: metoda istovremenog umnažanja vezanih proba

PCR: lančana reakcija polimeraze

NGS: sekvencioniranje sljedeće generacije

CVK: centralni venski kateter

SDIN: subureteralna deflux injekcija

EUROCAT: Europski registar kongenitalnih anomalija i blizanaca

CDH: kongenitalna dijafragmalna hernija

ARM: anorektalne malformacije

# SADRŽAJ

1.1 GENETSKE BOLESTI.....	1
1.2 KROMOSOMOPATIJE.....	1
1.3 PRIROĐENE MALFORMACIJE .....	4
1.4 KLINIČKA SLIKA.....	5
1.5 DIJAGNOSTIKA.....	7
1.5.1 Prenatalna dijagnostika .....	7
1.5.2 Citogenetičke metode .....	8
1.5.3 Metode molekularne citogenetike .....	8
1.5.4 <i>Metoda višestrukog umnažanja vezanih sondi (MLPA)</i> .....	9
1.5.5 Sekvencioniranje .....	9
2. HIPOTEZA.....	11
3. CILJEVI .....	11
4. MATERIJALI I METODE.....	12
5. REZULTATI .....	13
6. RASPRAVA .....	18
7. ZAKLJUČAK.....	22
8. ZAHVALE .....	23
9. LITERATURA .....	24
10. ŽIVOTOPIS.....	28

# SAŽETAK

## Učestalost genetskih bolesti i prirodnih malformacija u djece liječene na dječjoj kirurgiji Kliničkog bolničkog centra Zagreb

**Dorotea Sinjeri**

Genetske bolesti nastaju uslijed promjena u slijedu DNA. Dije se na monogenetske koje nastaju mutacijom jednog gena, poligenetske tj. multifaktorske čiji mehanizam nastanka čine kombinacija mutacije više gena i djelovanja okolišnih čimbenika i kromosomopatije. Rezultiraju nekom od prirodnih malformacija koje često zahtjevaju kirurško liječenje i detaljno genetičko testiranje. Učestalost genetskih bolesti i malformacija u kirurški liječene djece na KBC-u Zagreb, u periodu 2018.-2020., iznosi 41.39%. Ta su djeca mlađa u odnosu na djecu kirurški liječenu radi bolesti druge etiologije, također su hospitalizirana dulje na odjelima dječje kirurgije i pedijatrije te odjelu intenzivne njege, zahtjevaju više operacijskih zahvata što onda donosi i veće troškove liječenja. Velika je važnost pravovremenog otkrivanja malformacija, ali i uzroka istima kako bi se pravovremeno krenulo s liječenjem te eventualno prevenirala daljnja progresija bolesti. Potrebna su veća ulaganja i u genetičko savjetovanje kako bi se malim pacijentima pružila potpuna skrb, psihološka potpora i omogućilo im bolje razumijevanje njihovih dijagnoza.

Ključne riječi: genetske bolesti, prirodne malformacije, prevalencija, genetičko testiranje

## **SUMMARY**

### **Prevalence of genetic diseases and congenital malformations in children treated at the pediatric surgery of the University Hospital Center Zagreb**

**Dorotea Sinjeri**

Genetic diseases are caused by changes in the DNA sequence. They are divided into monogenetic, which are formed by the mutation of one gene, polygenetic or multifactorial ones, whose mechanism of origin is a combination of mutation of several genes and the action of environmental factors and chromosomopathies. They result in some of the congenital malformations that often require surgical treatment and detailed genetic testing. The frequency of genetic diseases and malformations in surgically treated children at the University Hospital Center Zagreb, in the period from 2018 to 2020, is 41.39%. These children are younger than children surgically treated for another cause. They are also hospitalized longer in the departments of pediatric surgery and the department of pediatrics and also in the intensive care unit, require more surgery, thus leading to higher treatment costs. It is very important to detect malformations in a timely manner, as well as to detect their cause and start treatment as soon as possible to prevent further progression of the disease. Greater investment is also needed in genetic counseling to provide young patients with complete care, psychological support and a better understanding of their diagnoses.

Key words: genetic diseases, congenital malformations, prevalence, genetic testing

# 1. UVOD

## 1.1 GENETSKE BOLESTI

Genetske bolesti su poremećaji uzrokovani promjenama u slijedu DNA. Dijelimo ih na monogenetske bolesti, poligenetske (multifaktorske) bolesti i kromosomopatije. (1)

Monogenetske bolesti nastaju mutacijom jednoga gena. Pri nasljeđivanju mogu slijediti Mendelove zakone autosomnog ili spolno vezanog dominantnog ili recesivnog nasljeđivanja, a primjer takve bolesti je cistična fibroza. Međutim, svaka monogenetska bolest ne mora se nužno naslijediti mendelski. Postoje i bolesti koje nastaju mutacijom mitohondrijske DNA, kao što je sindrom MELAS, a koje se nasljeđuju isključivo maternalnim putem. (1)

Poligenetske ili multifaktorske bolesti nastaju mutacijom više gena, ali važnu ulogu u nastanku nekih od mutacija imaju i okolišni čimbenici, tj. izloženost majke i ploda teratogenim lijekovima, toksinima, virusima, alkoholu, cigaretnom dimu i drugim čimbenicima, tijekom intrauterinog života, ili kasnije tijekom djetinjstva i života odrasle osobe. Tako u ovoj skupini bolesti nalazimo astmu, ali i brojne prirođene malformacije čija etiologija često nije jasna. (1)

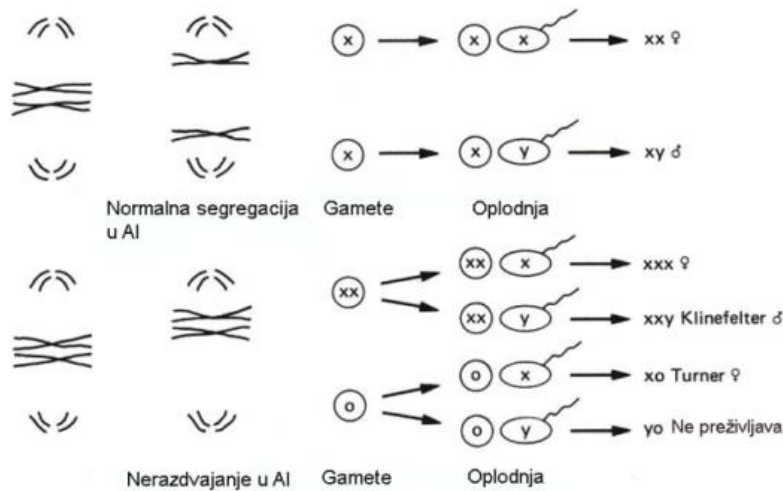
## 1.2 KROMOSOMOPATIJE

Kromosomi su strukture sastavljene od DNA i proteina i kao takve nose određene genetske informacije. Čovjek ima 22 para autosomnih i jedan, 23. par spolnih kromosoma, što ukupno rezultira zbrojem od 46 kromosoma. Promjene se mogu zbivati na jednom, dva ili više kromosoma, a također mogu zahvaćati cijeli ili samo dio jednog. Promjena u broju ili strukturi kromosoma rezultira kromosomopatijom, stoga se navedene dijele na numeričke i strukturne. (2, 3)

Numeričke anomalije koje nastaju dodavanjem ili gubitkom jednog ili više kromosoma nazivaju se aneuploidijama, a one koje karakterizira pojava trostrukog, četverostrukog ili višestrukog haploidnog broja kromosoma nazivaju se poliploidijama i takve u pravilu nisu spojive sa životom. Uzrok aneuploidijama je nerazdvajanja homolognog para kromosoma u mejozi tijekom gametogeneze u ovariju buduće majke ili testisu budućeg oca što je prikazano na Slici 1. Nerazdvajanjem nastaje jedna gameta koja sadrži oba homologna para i gameta koja ne sadrži niti jedan. Oplodnjom gamete s oba para kromosoma nastaje trisomija, a oplodnjom gamete bez kromosomskog para nastaje monosomija. Stoga trisomija označava anomaliju u



kojoj postoji višak jednog kromosoma, autosoma ili gonosoma i u kojoj je ukupni broj kromosoma nove jedinke 47. Monosomija označava anomaliju u kojoj postoji manjak jednog autosoma ili gonosoma pa je ukupan broj kromosoma 45. Plod s autosomnom monosomijom u pravilu nije sposoban za život. (3, 4)



Slika 1. Prikaz nastanka aneuploidije

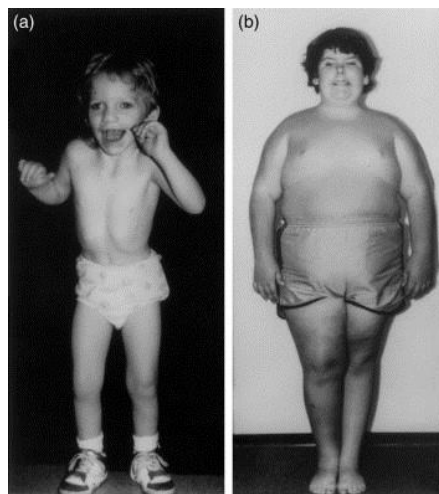
Izvor (4): <http://www.genetika.biol.pmf.unizg.hr/>

Strukturne kromosomske anomalije nastaju zbog lomova kromosoma i povezivanja odlomljenog dijela s drugim kromosomima. Translokacija je strukturna anomalija u kojoj se odlomljeni dio kromosoma prenese na drugi kromosom. Može biti recipročna kada se istovremeno dogodi lom na dva kromosoma pa se njihovi odlomci međusobno izmjene. Međutim, translokacije mogu biti i jednosmjerne, kada se odlomi dio jednog kromosoma i premjesti na drugi nehomologni. (3) Insercija je anomalija u kojoj se dio kromosoma umetne unutar nekog drugog kromosoma. Duplikacija označava anomaliju u kojoj je neki segment kromosoma prisutan više od dva puta, a inverzija nastaje nakon dvostrukog loma jednog kromosoma i rotacije odlomljenog ulomka za 180°. Kod inverzije se stoga dva puta odlomi isti kromosom, no pri ponovnom spajanju dio kromosoma će imati obrnutu orijentaciju. (5) Delecije nastaju gubitkom dijela kromosoma, tj. gubitkom više od pet milijuna parova baza. Što je delecija veća, tj. što je veći dio kromosoma koji nedostaje, to je i vjerojatnost preživljenja

manja. Osim delecija postoje i mikrodelecije u kojima obično nedostaju jedan do tri milijuna parova baza. (6)

Uniparentna disomija je pojava u kojoj neka osoba naslijedi oba homologna para od jednog roditelja, pa tako njegove stanice sadrže genetski materijal samo jednog roditelja, a fenotipske karakteristike ovise o tome jesu li homologni kromosomi nasljeđeni od oca ili majke. Primjer uniparentne disomije za 15. kromosom jesu Prader Willi sindrom i Angelmanov sindrom. U Prader Willi sindromu oba homologna kromosoma nasljeđena su od strane majke i fenotipski nalazimo pretilost, hiperfagiju, hipotoniju, nizak rast, hipogonadizam kod oboljele djece. S druge strane, kod Angelmanova sindroma, gdje su oba homologna kromosoma nasljeđena od strane oca, nalazimo tešku mentalnu zaostalost, epizode smijeha, ataksije i epilepsije. (7)

Na slici 2. vidljive su fenotipske razlike tih dvaju sindroma. (8)



Slika 2. Fenotipske razlike Angelmanova sindroma (lijevo) i Prader Willi sindroma (desno)

Izvor (8): [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(98\)01432-2](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(98)01432-2)

### 1.3 PRIROĐENE MALFORMACIJE

Prirođene malformacije su strukturne ili funkcijske anomalije koje nastaju tijekom intrauterinog života. To znači da je rani razvoj nekog organa ili tkiva bio zaustavljen ili pogrešno usmjeren. Ukupna globalna prevalencija prirođenih malformacija iznosi 2-3%. (9)

Prirođene malformacije nastaju kao posljedica genetskih bolesti, ali i kao posljedica međudjelovanja brojnih okolišnih čimbenika s genima. Genetski uzroci su prethodno opisane monogenetske i poligenetske bolesti te kromosomopatije. Okolišnih čimbenika je mnogo: to su teratogeni lijekovi i kemikalije, alkohol, infekcije majke, ionizirajuće zračenje, ali i bolesti majke kao što su neregulirana šećerna bolesti, epilepsija, fenilketonurija. Svi navedeni okolišni čimbenici, tzv. nokse, mogu djelovati i samostalno tijekom osjetljivog dijela razvoja fetusa, procesa organogeneze. Tada će svaka od tih egzogenih noksa uzrokovati disrupciju, zastoj u normalno započetom razvoju. (10, 11)

U Tablici 1. prikazan je utjecaj okolišnih čimbenika (virusa, alkohola, lijekova, droga) na razvoj prirođenih malformacija. (10, 12)

Izolirane anomalije najčešće su posljedica multifaktorskih čimbenika, tj. međudjelovanja genetskih i okolišnih čimbenika, dok su višestruke anomalije češće uzrokovane kromosomopatijom ili mutacijom jednog gena. U višestruke anomalije ubrajamo *sekvencije* u kojima jedna malformacija uzrokuje malformiranje okolnih struktura (npr. Pierre Robinova sekvencija), zatim *sindrome* koje karakterizira više malformacija koje potječu od zajedničkog etiološkog čimbenika, i *asocijacije* kod kojih je primjećeno da se određene malformacije češće pojavljuju zajedno. Na primjer VACTERL asocijaciju karakteriziraju malformacije kralježnice, atrezija anorektalne regije, srčane malformacije, traheozofagealna fistula, atrezija jednjaka, malformacije bubrega i udova (ageneza radijusa). (10)

Razlikujemo i tzv. *major* i *minor* anomalije. Major anomalije su one koje imaju nepovoljan učinak na funkciju određenog organa, organskog sustava ili socijalnu prihvaćenost djeteta, a kasnije i same odrasle osobe. One se često prepoznaju odmah pri rođenja, a ponekad već i intrautero. Kao primjere major malformacija navode se razne anomalije probavnog, kardiovaskularnog, genitourinarnog i drugih sustava. S druge strane, minor anomalije najčešće nemaju veći fiziološki ili kozmetički značaj, a kao primjeri navode se preaurikularni privjesci, sindaktilija i druge. (10)

Tablica 1. Utjecaj okolišnih čimbenika na razvoj prirođenih malformacija (10, 11, 12)

ČIMBENIK	MALFORMACIJE
Citomegalovirus	Malformacije mozga, cerebralna kalcifikacija, korioretinitis, gluhoća, hepatosplenomegalija, trombocitopenija
Varicella zoster virus	Mikrocefalija, korioretinitis
Herpleks simpleks virus	Mikrocefalija, encefalomalacija, korioretinitis, retinalna displazija, mikroftalmus, hipoplazija udova
Rubeola virus	Mikrocefalija, retinitis, srčane greške
Treponema pallidum	Periostitis, epifizitis, sedlast nos, kratka maksila, izbočena mandibula, keratitis, korioretinitis, gluhoća, Hutchinsonovi zubi, hidrocefalus
Toxoplasma gondii	Hidrocefalus, korioretinitis, gluhoća, sljepoća, cerebralne kalcifikacije, mikrocefalija
Virus influenze A2	Rascjep usnice i nepca
Alkohol	IUGR, mikrocefalija, dismorfija lica
Kokain	IUGR, mikrocefalija, urogenitalne i koštane malformacije
Antikonvulzivni lijekovi	Rascjepi usnice i nepca, defekti neuralne cijevi, srčane greške
Diabetes mellitus majke	Kaudalna disgeneza, koštane, srčane, urogenitalne malformacije

#### 1.4 KLINIČKA SLIKA

Klinička slika genetskih bolesti je raznolika. Razne malformacije i kongenitalne abnormalnosti koje su prisutne već intrautero ili postpartalno mogu pobuditi sumnju da se radi u genskoj bolesti. Stoga je klinička slika, tj. klinički pregled djeteta izuzetno važan dio dijagnostike. Sumnju na genetsku bolest mogu pobuditi razni oblici *dismorfije* lica: široko lice, grube crte lica, izbočeni lateralni dijelovi frontalne kosti, izbočeni ili uleknuti supraorbitalni lukovi, retruzija srednjeg dijela lica, jače ili slabije razvijena premaksila i nazolabijalna brazda, široko razmaknute oči, mongoloidno ili antimongoloidno položene oči, kiklopija, mikroftalmija, epikantus, širok i visok korijen nosa poput helenske kacige, nisko položene i malformirane

uške, mikrotija, makrotija i anotija, makrostomija i mikrostomija, rascjepi usnice i nepca, visoko položeno nepce. U statusu je važno mjeriti i opseg glavice jer su često prisutne mikrocefalija, makrocefalija ili hidrocefalija. Osim opsega, treba uočiti i odstupanja u anterioposteriornom smjeru što može upućivati na dolihocfaliju ili brahicefaliju, a mogući su i drugi oblici poremećaja veličine glavice npr. trigonocfalija (trokutasta glavica) i plagiocefalija gdje je glavica asimetričnog romboidnog oblika. Visoko ili nisko položena linija rasta kose sprijeda ili straga također upućuje na genetsku bolest, kao i abnormalan broj vrtloga kose i poremećaj gustoće kose. Ono što se također vidi inspekcijom ili u statusu jesu hiperfleksibilni zglobovi ili kontrakture, kratki prsti, brazda četiriju prsta (specifična za sindrom Down), polidaktilija, klinodaktilija, karakteristična kontraktura prstiju gdje drugi prelazi preko trećeg, a peti preko četvrtog prsta (Edwardsov sindrom), a većinu ovih stanja također prate i zaostajanje u rastu i razvoju te mentalna retardacija. (13, 14)

Anomalije specifične za kardiovaskularni sustav su razni oblici prirođenih srčanih grešaka na koje može upućivati cijanoza, dispneja, periferni edemi, ali i auskultacijski čujni šum nad srcem. Među najčešćim srčanim anomalijama nalaze se ventrikularni septalni defekt, atrijski septalni defekt, tetralogija Fallot, transpozicija velikih krvnih žila i brojne druge. Na poremećaje u razvoju gastrointestinalnog sustava mogu upozoriti povraćanje, opstipacija, ileus, maldigestija i malapsorpcija, nemogućnost gutanja sline i hrane, distenzija trbuha, a u razvojne anomalije ubrajaju se atrezije jednjaka ili crijeva, dijafragmalna hernija, Hirschsprungova bolest, ahalazija, anorektalne anomalije. U kliničkoj slici oboljelih od genetskih bolesti mogu se također naći razne urogenitalne abnormalnosti od kojih neke budu otkrivene tek u adolescentsko doba. Tu se spominju esktofija mjehura, policistični bubrezi, hipoplazije i displazije bubrega, potkovasti bubreg, dvostruki bubreg i ureter, prirođena hidronefroza, stenoza pijeloureteričnog vrata, hipospadija, anomalije maternice, rodnice, a simptomi i znakovi koji pobuđuju sumnju na iste jesu retencija urina, recidivirajuće uroinfekcije, bol, palpabilna masa u trbuhu. Osim navedenih postoje i manje, tzv. *minor* strukturne anomalije kao što su stenoza suznog kanala, umbilikalna hernija, prekobrojna bradavica, jamica na usnici, brazda četiri prsta, sindaktilija između 2. i 3. prsta na nozi i druge. (13,15)

## 1.5 DIJAGNOSTIKA

### 1.5.1 Prenatalna dijagnostika

Mnoge od navedenih anomalija mogu se dijagnosticirati već intrautero, ili barem postaviti sumnja na iste. U periodu između 10. i 13. tjedna gestacije, u prvom tromjesečju, radi se rani kombinirani probir koji uključuje ultrazvučno mjerenje nuhalnog nabora, duljinu nosne kosti, doplerskog protoka u venskom duktusu i mjerenje vrijednosti slobodnog beta hCG i PAPP-A iz krvi majke, a čija odstupanja upućuju na moguću kromosomopatiju. Postoji mogućnost i četverostrukog probira koji se radi između 15. i 22. tjedna gestacije, a u kojemu se iz majčine krvi analiziraju vrijednosti hCG, AFP, uE3 i inhibina A. Osim što se ovakvim probirom detektiraju moguće aneuploidije, probir omogućuje detekciju i rascjepa neuralne cijevi. AFP kod ploda sa otvorenim rascjepom neuralne cijevi (otvorena spina bifida, anencefalija i dr.), gastroshize i omfalokele prelazi u amnijsku tekućinu zbog čega će njegove vrijednosti u navedenim stanjima biti povišene u majčinoj krvi. (16)

Najranije od 10. tjedna gestacije moguće je učiniti i NIPT, tj. neinvazivni prenatalni test kojim se iz majčina serum izolira fetalna DNA koja se potom analizira te omogućuje detekciju Downova sindroma s točnošću od 99%, ali i vrlo uspješnu detekciju ostalih aneuploidija. (17)

Od 18. do 23. tjedna ultrazvučno se detaljno analizira anatomska građa fetusa (tzv. *anomaly scan*) kojom se dijagnosticira većina major anomalija svih organskih sustava. Invazivne dijagnostičke metode koriste se ako su neki od prethodnih testova pokazali odstupanje ili kod trudnica starijih od 35 godina, ako postoji pozitivna obiteljska anamneza na genetske bolesti ili ako smo ultrazvučno detektirali neki prirođenu anomaliju. Primjer invazivne metode je biopsija korionskih resica koja se izvodi između 10. i 14. tjedna gestacije pod kontrolom ultrazvuka transcervikalno ili transabdominalno, aspirirajući tkivo korionskih resica. Na taj se način mogu analizirati kromosomi i detektirati najčešće aneuploidije. Druga invazivna metoda je amniocenteza koja se izvodi bilo kada nakon 15. tjedna gestacije, a kojom se aspirira 10 do 20 mililitara plodove vode kroz trbušnu stijenku, pod nadzorom ultrazvuka i tako dobivene stanice koriste se za analizu kromosoma i DNA fetusa. (16)

### 1.5.2 Citogenetičke metode

Za povijest klasične citogenetike važna je 1956. godina kad su J.H. Tjio i A. Levan ustanovili točan broj ljudskih kromosoma promatrajući kulturu stanica fetalnih pluća. Klasična citogenetika koristi se za dokazivanje kromosomskih promjena određivanjem kariotipa, tj. strukturnom i numeričkom analizom kromosoma. Na taj se način mogu dokazati određene numeričke i strukturne abnormalnosti bilo kojeg kromosoma. Najčešće se analiziraju limfociti periferne krvi. Danas se kromosomi najčešće analiziraju GTG tehnikom pruganja. Nakon adekvatne pripreme metafaznih kromosoma te pruganja tj. bojanja, svaki pojedinačni homologni par analizira se svjetlosnim mikroskopom i slaže u kariogram. Na taj način mogu se vidjeti npr. velike kromosomske delecije. Nedostatak ove metode je što je sama tehnika ograničena kvalitetom bojanja i uzorka, njome se mogu promatrati samo stanice koje su mitotički aktivne i nije moguće detektirati kromosomske gubitke ili dobitke manje od 5.10 Mb. To znači kako se samim pruganjem kromosoma ne uspijevaju detektirati mikrodelecije, mikroduplikacije i nepoznate de novo translokacije, no izrada kariograma je često prva dijagnostička pretraga koja se radi kod genetskih bolesti. (18, 19)

### 1.5.3 Metode molekularne citogenetike

Mikrodelecijski i mikroduplikacijski sindromi dijagnosticiraju se molekularnim metodama citogenetike. Tu ubrajamo *fluorescentnu in situ hibridizaciju (FISH)* u kojoj koristeći se specifičnim odlomcima DNA (sondama) označenima fluorescentnom bojom možemo točno pokazati na kojem mjestu na kromosomu se nalazi određena anomalija (inercija, delecija, translokacija). FISH se često koristi za identifikaciju specifične kromosomske mikrodelecije na 22. kromosomu (22q11.2) koja je nazvana DiGeorgeov sindrom, a koju karakterizira hipoparatiroidizam, hipoplazija timusa i prateća imunodeficijencija te konotrunkalne srčane anomalije. Uz to, FISH je metoda kojom se dijagnosticira i translokacija između 9. i 22. kromosoma specifična za kroničnu mijeloičnu leukemiju. (18, 20)

*Komparativna genomska hibridizacija (CGH)* modificirana je FISH metoda koja omogućuje detekciju kromosomskih duplikacija i delecija na razini čitavog genoma. U ovoj se metodi hibridiziraju obilježena ispitivana DNA, izolirana iz tkiva pacijenta, i različito obilježena kontrolna DNA. Razlike u hibridizaciji ispitivane i kontrolne DNA detektiraju se kao razlike jačine intenziteta boja, a to je onda i temelj za otkrivanje kromosomske promjene. Ova metoda koristi se za analizu aneuploidija u preimplantacijskom i prenatalnoj dijagnostici. (18)

*Komparativna genomna hibridizacija s upotrebom mikromreža (Array CGH)* je tehnologija visoke razlučivosti koja omogućuje otkrivanje submikroskopskih promjena broja kopija DNA. To je metoda koja koristi mikromreže s oligonukleotidima koje se sastoje od umjetno sintetiziranih kratkih specifičnih slijedova nukleotida koji predstavljaju specifičan odsječak humanog genoma i koji se potom hibridiziraju kao i kod metode CGH s ispitivanom i kontrolnom DNA. Metoda se koristi kod djece s intelektualnim teškoćama, te za otkrivanje uzroka brojnih prirodnih malformacija. (21)

Ostale metode molekularne citogenetike koje se koriste su: *spektralno kariotipiziranje (SKY)*, *višebojni FISH (M-FISH)*, *višebojno pruganje (mBAND)* i druge. (19)

#### 1.5.4 Metoda višestrukog umnažanja vezanih sonda (MLPA)

MLPA je kvantitativna, hibridizacijska metoda molekularne citogenetike kojom se detektiraju promjene u broju kopija DNA sekvenci unutar genoma, tijekom samo jedne PCR reakcije. Ova metoda koristi MLPA sonde koje se sastoje od dva oligonukleotida koji se hibridiziraju jedan pored drugog na ispitivanoj DNA sekvenci. Nakon hibridizacije slijedi PCR reakcija kojom se dobiju fragmenti koji se potom kvantificiraju elektroforezom. Ovom metodom moguće je istovremeno analizirati do 50 različitih sekvenci DNA, a njena primjena je raznolika te se koristi za detekciju monogenetskih bolesti, subtelomernih poremećaja, mikrodelecijskih sindroma i dr. (22)

#### 1.5.5 Sekvencioniranje

Sekvencioniranje je metoda kojom se određuje slijed nukleotida u molekuli DNA. Otkriću ove metode prethodila je 1953. godina kada su Watson i Crick ustanovili strukturu DNA, a zatim i otkriće Sangerove dideoksi tehnike 1977. godine. Upravo je Sangerova metoda bila ključna za povijesne događaje koji su uslijedili nakon otkrića navedene tehnike. (23)

1990. godine pokrenut je Projekt ljudskog genoma čiji je cilj bio odrediti slijedove nukleotida ljudske DNA te utvrditi gene koji čine ljudski genom. Projekt je dovršen 14. travnja 2003. godine i uvelike je doprinio razvoju genetike. (24)

*NGS* ili *sekvencioniranje sljedeće generacije* čine skup raznih metoda i tehnologija koje mogu čitati genom puno brže i jeftinije od klasičnog Sangerovog sekvencioniranja. Razvitkom ovih metoda ljudski genom moguće je očitati u jednom danu. NGS-om DNA se fragmentira te joj se



dodaju oligonukleotidi koji služe kao početnice za umnažanje i koji se vežu za krajeve svakog DNA fragmenta. Zatim se ti fragmenti umnažaju pomoću PCR-a. Na taj način dobiju se milijuni grupiranih DNA fragmenata- predložaka. Ti se predlošci potom sekvencioniraju pomoću lasera, a sekvence sastave tako da se dobije genomski slijed. U kliničkoj praksi danas se najčešće u dijagnostici koriste sekvencioniranje kliničkog egzoma i analiza genskih panela. (25)

## 2. HIPOTEZA

Djeca s genetskim bolestima i prirođenim malformacijama čine znatan udio u sveukupnom volumenu kirurški liječene djece u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, u prosjeku su mlađa od ostale djece kojima je potrebno kirurško liječenje te zahtjevaju intenzivniju skrb i dulju hospitalizaciju.

## 3. CILJEVI

Zahvaljujući ubrzanom razvitku genomike otvorene su brojne mogućnosti za daljnja istraživanja, liječenje genetskih bolesti i unaprjeđenje ljudskog zdravlja. Moderna klinička genetika posjeduje znanja i sve bolje alate u dijagnosticiranju, otkrivanju načina nasljeđivanja i liječenju prirođenih malformacija s kojima se u liječenju susreću dječji kirurzi. Stoga je glavni cilj ovog istraživanja procijeniti učestalost genetskih bolesti i prirođenih malformacija u djece operirane na dječjoj kirurgiji Klinike za kirurgiju i Klinike za pedijatriju u razdoblju od 01.01.2018. do 31.12.2019. godine.

Cilj je uvidjeti i pokazati da djeca s malformacijama zauzimaju važno mjesto u hospitalizacijama i da bi se zbog toga trebalo čim više istraživati uzrok istih. Svrha rada je i potaknuti liječnike da budu znatiželjni i da tragaju za drugim abnormalnostima koje nisu vidljive na prvu, a možda je njihov nastanak uzrokovan čimbenikom koji je već uzrokovao onu anomaliju radi koje je dijete liječeno.

## 4. MATERIJALI I METODE

Radi se o retrospektivnom istraživanju medicinske dokumentacije sve djece liječene kirurški na dječjoj kirurgiji Klinike za kirurgiju i Klinike za pedijatriju KBC Zagreb u periodu od 01.01.2018. do 31.12.2019. godine. U rad nisu uključena djeca liječena na kardiokirurškim i neurokirurškim odjelima.

Istraživanje je epidemiološko i retrospektivno, uviđanjem u arhiviranu medicinsku dokumentaciju.

Iz operacijskog protokola i bolničkog sustava izdvojeni su svi pacijenti koji su liječeni i hospitalizirani na odjelu dječje kirurgije i pacijenti koji su bili hospitalizirani na nekom od pedijatrijskih odjela, a za vrijeme boravka na odjelu pedijatrije zahtjevali su određeni operacijski zahvat. Izdvojeni su sljedeći podatci: ime, prezime, dob, spol, dijagnoza, vrsta zahvata, duljina hospitalizacije (datum primitka i otpusta), duljina eventualne hospitalizacije u jedinici intenzivne skrbi, datum zadnjeg praćenja pacijenta i stanje po otpustu. Posebno su izdvojene dijagnoze iz skupine genetskih malformacija, kromosomskih malformacija i ostalih prirođenih malformacija bez dokazanog genetskog ili kromosomskog odstupanja, od dijagnoza čija je etiologija drukčija.

U istraživanje nisu uključena djeca liječena na neurokirurškim i kardiokirurškim odjelima. Također, u istraživanje nisu uključena i djeca oboljela od hematoloških bolesti koja se nađu u operacijskom protokolu, a zahtjevaju samo implantaciju CVK. Drugi isključni kriterij su djeca koja se nađu u operacijskom protokolu radi biopsije kože, mišića ili živca. Ta djeca su pedijatrijski pacijenti kojima je navedeni zahvat bio potreban samo radi dijagnostike te isti ne ubrajam u kirurško liječenje.

## 5. REZULTATI

U periodu od 01.01.2018. do 31.12.2019. godine, na KBC-u Zagreb kirurški je liječeno ukupno 981 dijete. Od ukupnog broja djece, muški spol čini 699 djece što je 71.25%, a ženski 282 djece tj. 28.75%.

Skupine genetskih, kromosomskih malformacija i ostalih prirođenih malformacija bez dokazane genetske podloge čine 406 svih dijagnoza, dok se izvan navedenih skupina nalaze 575 dijagnoze, stoga je ukupni postotak kirurški liječene djece s prirođenim malformacijama i genetskim bolestima 41.39%, a ukupni postotak djece kirurški liječene radi bolesti druge etiologije 58.61%.

Urogenitalne bolesti zauzimaju najviše dijagnoza unutar kirurškog protokola. U periodu praćenja tih je dijagnoza bilo 406, što iznosi 41.39% svih dijagnoza. Na drugom mjestu po učestalosti nalaze se dijagnoze iz skupine probavnog sustava, 255, tj. 25.99%, a na trećem mjestu nalaze se ozljede i druge posljedice s vanjskim uzrokom kojih ima 158, tj. 16.11%.

U tablici 2. prikazan je broj dijagnoza po skupinama bolesti i po dobi, a također je prikazano koliki broj dijagnoza se nalazi u skupini genetskih malformacija, kromosomskih malformacija, skupini malformacija bez dokazane genetske podloge, te broj dijagnoza koje ne ubrajam u te skupine radi drukčije etiologije bolest.

Tablica 2. Broj dijagnoza po skupinama i s obzirom na spol.

SKUPINA BOLESTI	MUŠKI SPOL	ŽENSKI SPOL	GENETSKA MALFORMACIJA	KROMOSOMSKA MALFORMACIJA	PRIROĐENA MALFORMACIJA (BEZ DOKAZANE GENETSKE PODLOGE)	STEČENO	UKUPNO
MIŠIĆNO KOŠTANI SUSTAV	2	1	0	0	3	0	3
BOLESTI KOŽE I POTKOŽJA	13	7	1	0	1	18	20
BOLESTI KRVOŽILNOG SUSTAVA	0	3	0	0	0	3	3
DEFEKTI TRBUŠNOG ZIDA	2	6	0	0	8	0	8
GENETSKI SINDROMI	6	18	24	0	0	0	24
KROMOSOMOPATIJE	10	10	0	20	0	0	20
NEOPLAZME	35	29	7	0	2	55	64
OZLJEDE	105	53	0	0	1	157	158
UROGENITALNI SUSTAV	349	57	9	3	255	139	406
PROBAVNI SUSTAV	166	89	3	0	58	194	255
RESPIRATORNI SUSTAV	4	6	0	0	1	9	10
OSTALI SINDROMI	7	3	1	0	9	0	10

U tablici 3. prikazan je popis najčešćih dijagnoza koje su kirurški liječene u periodu praćenja.

Tablica 3. 20 najčešćih dijagnoza.

	20 NAJČEŠĆIH DIJAGNOZA	BROJ
1.	Preponske kile	151
2.	Frakture, prijelomi, dislokacije	141
3.	Retencija testisa	136
4.	Fimoza	90
5.	Vezikoureteralni refluks	52
6.	Hipospadija	39
7.	Prirođena hidronefroza	32
8.	Anorektalne malformacije	16
9.	Dvostruki bubreg i mokraćovodi	16
10.	Hidrokela	16
11.	Varikokela	14
12.	Dijafragmalna hernija	13
13.	Apendicitis	10
14.	Sindrom Down	10
15.	Kronična bubrežna bolest	9
16.	Kolecistolitijaza	9
17.	Hirschsprungova bolest	9
18.	Bilijarna atrezija	8
19.	Ekstrofija mokraćnog mjehura	8
20.	Kongenitalna adrenalna hiperplazija	8

U tablici 4. prikazani su najčešći kirurški postupci koji su se provodili u liječenju djece, u periodu praćenja.

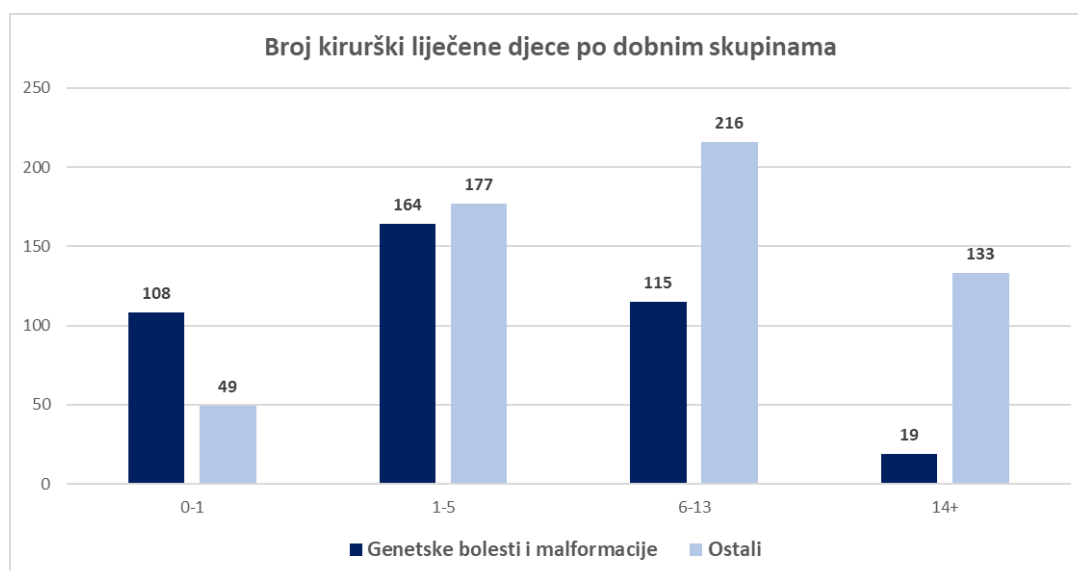
Tablica 4. 20 najčešćih kirurških postupaka.

	20 NAJČEŠĆIH KIRURŠKIH POSTUPAKA	BROJ
1.	Hernioplastika, herniorafija	173
2.	Funikuloliza, orhidopeksija	139
3.	Repozicija, osteosinteza, ekstrakcija	105
4.	Čirkumcizija, hemičirkumcizija	91
5.	Ekscizije	60
6.	SDIN	24
7.	Drenaža	24
8.	Postavljanje stoma	21
9.	Ekstirpacija	21
10.	Dilatacija (neouretre, vagine, anusa, jednjaka)	20
11.	Apendektomija	20
12.	Implantacije i ekstrakcije JJ proteze	16
13.	Cistoskopija	16
14.	Biopsije	14
15.	Plastika hipospadije	14
16.	Varikokelektomija	13
17.	Anderson Hynes pijeloplastika	11
18.	Op sec Lich Gregoir	10
19.	Implantacije i promjene peritonejskog katetera	10
20.	Adhezioliza	10

Osim dijagnoza i vrsti kirurških zahvata, istraživanjem je praćena i dob pacijenata, tj. s koliko su se godina našli na odjelu dječje kirurgije ili pedijatrije u trenutku kada je njihova bolest zahtjevala kirurško liječenje. U tablici 5., a potom i u dijagramu na slici 3. prikazano je kako su oboljela djeca s dijagnozom genetske bolesti ili prirođene malformacije mlađa, tj. da je takve djece više među mlađim dobnim skupinama u odnosu na djecu kirurški liječenu radi bolesti druge etiologije koja se većinom nalaze u starijim dobnim skupinama.

Tablica 5. Prikaz broja oboljele djece po dobnim skupinama s obzirom na to priprada li njihova dijagnoza genetskoj bolesti i malformaciji ili ne.

Dobne skupine u godinama	Genetske bolesti i malformacije	Ostali	Ukupan broj pacijenata u skupini
0-1	108	49	157
1-5	164	177	341
6-13	115	216	331
14+	19	133	152
Ukupan broj pacijenata u skupini	406	575	981



Slika 3. Slikovni prikaz broja oboljele djece po dobnim skupinama te s obzirom na to priprada li njihova dijagnoza skupini genetskih bolesti i malformacija ili ne.

Također, istraživanjem se pratila i duljina boravka pacijenata na odjelima. Pratio se datum primitka i datum otpusta u bolnicu. Na kraju su se zbrojili dani liječenja za sve pacijente s dijagnozom genetske bolesti i prirođene malformacije i usporedili s danima hospitalizacije s pacijentima kirurški liječenima radi bolesti druge etiologije.

Djeca s genetskim bolestima i prirođenim malformacijama unutar perioda od 2018. do 2020. godine ukupno su na bolničkom liječenju provela 6521 dan, a djeca s dijagnozom drukčije etiologije ukupno 2815 dana. Rezultati su prikazani u tablici 6.

Tablica 6. Usporedba duljine hospitalizacije između skupine genetskih bolesti i prirođenih malformacija i skupine bolesti druge etiologije.

Ukupan broj dana hospitalizacije na odjelu kirurgije i pedijatrije			
Dijagnoza:	Genetske bolesti i malformacije	Ostali	Ukupno dana hospitalizacije
Ukupno dana hospitalizacije	6521	2815	9336

Osim duljine boravka na odjelima dječje kirurgije i pedijatrije, pratila se i duljina eventualnog boravka u jedinici intenzivne skrbi. Rezultati su prikazani u tablici 7, a pokazuju da su djeca s genetskom bolešću i prirođenom malformacijom u jedinici intenzivne njege provela ukupno 2291 dan, a ostala djeca, izvan navedenih skupina, ukupno 777 dana, u periodu praćenja.

Tablica 7. Usporedba duljine boravka u jedinici intenzivne njege između skupine genetskih bolesti i prirođenih malformacija i skupine bolesti druge etiologije.

Ukupan broj dana hospitalizacije u jedinici intenzivne njege			
Dijagnoza:	Genetske bolesti i malformacije	Ostali	Ukupno dana hospitalizacije
Ukupno dana hospitalizacije	2291	777	3068



## 6. RASPRAVA

Genetske i kromosomske malformacije koje zahtijevaju kirurško liječenje zauzimaju značajan udio (41.39%) svih hospitalizacija na pedijatriji i odjelu dječje kirurgije, kao i značajan udio operacijskih postupaka izvedenih u dječjim salama. S obzirom na rezultate ovog istraživanja, gotovo svako drugo, treće dijete hospitalizirano radi kirurškog zahvata je ujedno i dijete s nekom genetskom bolešću ili prirođenom malformacijom. Prateći podatke EUROCAT-a, prevalencija kongenitalnih malformacija, uključujući i genetskih malformacija, 2018. godine iznosila je 273.38 na 10 000, a 2019. godine 255.15 na 10 000 rođene djece, što je u blagom porastu u odnosu na desetak godina prije kada je 2008. godine prevalencija bila 247.94 na 10 000 rođene djece. (26) S obzirom da je uzrok malformacijama najčešće multifaktoski, razloga je puno. Starija životna dob majke, konzumacija alkohola tijekom trudnoće, izloženost lijekovima kao što su antikonvulzivni lijekovi ili inhibitori angiotenzin konvertaze, retinoična kiselina, nekontrolirani gestacijski dijabetes, svakako su neki od mogućih nepovoljnih čimbenika. Osim toga, s obzirom na veliki napredak medicine koji je vidljiv iz godine u godinu, danas postoje i brojne napredne metode intenzivne medicine, ali i novi kirurški zahvati koji omogućuju veće preživljenje oboljelima koji su prije češće završavali smrću u najranijoj životnoj dobi ili čak intrautero. (27)

Od svih dijagnoza, najviše je onih iz skupine urogenitalnih bolesti, a također značajno je veći i udio muške djece upravo u toj skupini u odnosu na žensku djecu, no isto tako je značajan udio muškog spola u sveukupnom kirurškom liječenju (71.25%). Ako zanemarimo srčane greške koje nisam uključila u istraživanje, upravo su i urološke malformacije jedne od češćih prema EUROCAT-u i njihova prevalencija za 2018.-2019. godinu iznosi 35.67/10 000. (26) EUROCAT je populacijski registar koji bilježi epidemijske podatke vezane uz kongenitalne malformacije. Prema trendovima EUROCT-a, u periodu od 2006. do 2015. bilježi se porast dijagnoza prirođene hidronefroze i to porast od 2.8% svake godine, stoga i ne čudi veliki postotak uroloških anomalija na odjelu dječje kirurgije KBC-a Zagreb (26). Kao najčešće urogenitalne dijagnoze u istraživanju javljaju se retencije testisa (136) i fimoze (90), što se slaže s visokim postotkom muškog spola. Osim toga, dječaci su često i skloniji raznim ozljedama. (28) Odmah nakon urogenitalnih bolesti, po učestalosti slijedi skupina bolesti probavnog sustava te ozljede.

20 najčešćih dijagnoza koje se spominju u istraživanju prati i 20 najčešćih kirurških postupaka koje su dječji kirurzi izvodili u operacijskim salama u periodu 2018. do 2020. godine. Najčešće su operirane preponske kile postupcima herniorafije i hernioplastike, zatim slijede i retencije testisa operirane postupcima funikulolize i orhidopeksije, fimoze s cirkumcijama te frakture liječene repozicijom, nekom od metoda osteosinteze te nakon toga i ekstrakcijom osteosintetskog materijala.

Također prema EUROCAT-u, prevalencija kromosopatija iznosi 49.87/10 000 (period 2018.-2019.) te se po učestalosti one nalaze na drugom mjestu, odmah nakon srčanih grešaka, no u ovom istraživanju, u periodu od dvije godine praćenja, zabilježeno je tek dvadeset kromosopatija, a od njih deset otpada na sindrom Down. (26)

Poznato je kako neke od malformacija mogu biti dijagnosticirane već intrautero, dok se druge prezentiraju po rođenju kao hitna stanja ili se ponekad otkriju slučajno u starijoj životnoj dobi. No, svakako je jasno da gotovo svaka malformacija kad tad u životu pacijenta zahtjeva kirurško liječenje. Posebno su značajne one malformacije koje neposredno ugrožavaju male pacijente i zahtjevaju hitne zahvate, često unutar nekoliko sati od rođenja. Kongenitalna dijafragmalna hernija jedna je od hitnijih stanja, kao i atrezija jednjaka, crijeva ili anorektalna malformacija. Iako je CDH ponekad asimptomatska, može ugroziti život djeteta unutar nekoliko sati od rođenja zbog respiratornih i gastrointestinalnih simptoma te hemodinamske nestabilnosti. (29)

Anorektalne malformacije također predstavljaju dijagnozu koja zahtjeva hitan operativni zahvat u obliku formiranja kolostome kako bi se djetetu omogućila adekvatna evakuacija mekonija i kasnije fecesa. ARM su upravo primjer anomalija koje su često udružena s drugim anomalijama, posebno unutar VACTERL asocijacije, stoga svako dijete s analnom atrezijom zahtjeva dodatnu obradu i aktivno traganje za eventualnim anomalijama srca, genitourinarnim, gastrointestinalnim, spinalnim i skeletnim defektima. (30)

Upravo radi ozbiljnosti dijagnoze i potrebe za ranom intervencijom, veliki dio djece s genetskim bolestima i prirođenim malformacijama je hospitaliziran u mlađoj životnoj dobi što je pokazano i istraživanjem. Čak 108 djece s navedenim dijagnozama nalazi se u dobnoj skupini mlađoj od godine dana, dok je u istoj skupini svega 49 djece koja su zahvatima podvrgnuta radi bolesti druge etiologije. S druge strane, u dobnoj skupini 14+ godina nalazi se 133 djece bez genetske bolesti i prirođene malformacije i svega 19 djece s navedenom dijagnozom, što znači da su u starijim dobnim skupinama oboljeli pacijenti hospitalizirani pretežito radi zahvata kao npr. sanacija ozljeda, operacije kila i cirkumcijije.

Tijekom pregleda medicinske dokumentacija i bilježenja datuma hospitalizacija te naziva izvedenih zahvata uočila sam kako djeca s genetskim bolestima i malformacijama ne samo da zahtjevaju operacije koje su često jedina mogućnost koja preostaje malim pacijentima kako bi njihov organizam normalno funkcionirao, nego se ti pacijenti, zbog prirode bolesti i težine zahvata, često vraćaju na liječenje zbog komplikacija. Osim toga, prirođeni defekti abdominalnog zida (gastroshiza i omfalocela) i ekstrofija kloake su toliko kompleksne malformacije kod kojih se očekuju brojni zahvati i rekonstrukcije. S druge strane tu su razni prijelomi, jednostavni apendicitisi kao primjer negenetskih i nekromosomskih dijagnoza koji uobičajeno završe rezolucijom i poboljšanjem odmah po izvedenom zahvatu. (31, 32)

Iz toga je jasno, a dokazano je i ovim istraživanjem kako su hospitalizacije djece s dijagnozom genetske ili kromosomske malformacije dulje, zahvati brojniji, a također su i češće hospitalizacije u jedinicama intenzivne njege. Ukupna duljina hospitalizacije kod djece oboljele od genetskih bolesti i prirođenih malformacija, u periodu od dvije godine, iznosi 6521 dan, a duljina hospitalizacije sve djece s bolestima drugih etiologija 2815 dana, što je razlika od 3706 dana. Prema populacijskoj studiji provedenoj u Kaliforniji i Južnoj Karolini, oko 12% svih pedijatrijskih hospitalizacija povezano je s kongenitalnom malformacijom. I pedijatrijski pacijenti iz te studije su također bili u prosjeku mlađi i dulje hospitalizirani nego ostali. (33) No, navedeno istraživanje obuhvaćalo je sve pedijatrijske pacijente, a moje istraživanje sve pedijatrijske, kirurški liječene pacijente zbog čega su njihove brojke manje u odnosu na ovo istraživanje. No ipak, oba istraživanja pokazuju da prirođene malformacije čine znatan udio hospitalizacija pedijatrijskih pacijenata, da su oboljeli pacijenti mlađi, dulje hospitalizirani, te da su stoga i troškovi liječenja veći u odnosu na ostale hospitalizirane pacijente.

Boravak u jedinicama intenzivne njege također je dulji kod djece s kromosomskom i genetskom bolešću ili malformacijom (ukupno 2291 dan), nego kod djece kirurški liječene radi razloga druge etiologije (ukupno 777 dana). Češće intraoperativne i postoperativne komplikacije, mlađa životna dob, potreba za invazivnom mehaničkom ventilacijom, malformacije drugih sustava i drugi komorbiditeti potencijalni su razlog tim razlikama. Prema istraživanju provedenom u Australiji u razdoblju od 2010. do 2013. godine, upravo je broj hospitalizacija u jedinicama intenzivne njege zbog dijagnoze kongenitalnih anomalija bio na drugom mjestu u svim dobnim skupinama (>28 tjedana do 12 mjeseci, >12 mjeseci do 5 godina i od 5 do 16 godina). Stoga su i podaci iz intenzivnih jedinica relevantni i govore u prilog raznovrsnosti i kompleksnosti navedenih dijagnoza. (34)

Genetske i kromosomske malformacije primarno su dijagnoze koje se postavljaju u djece i mladih s obzirom da su vidljive po rođenju ili rano daju simptome. Također, sekvencioniranje ljudskog genoma sve više postaje standard kliničke dijagnostike te se stoga bilježi i sve veći porast broja istih što se pokazalo i u ovom istraživanju. Upravo je iz tih razloga pedijatrijska populacija ona u kojoj i očekujemo najveći postotak raznih genetskih i kromosomskih abnormalnosti. Iako je danas sve lakše dijagnosticirati promjene DNA koje su uzrok bolestima, još uvijek nije posve jasno kako najbolje priopćiti djetetu, adolescentu i roditelju takvu dijagnozu i objasniti sve rizike i komplikacije te eventualno nasljedne aspekte iste. Sam proces genetskog savjetovanja trebao bi preispitati kako malim pacijentima pružiti najbolju zdravstvenu skrb, omogućiti im bolje razumijevanje njihove bolesti, pružiti psihološku pomoć i pomoć njihovim obiteljima. (35)

Ovim radom dokazana je težina i kompleksnost prirođenih malformacija s kojima se nose mali pacijenti i njihove obitelji. Sama kompleksnost potvrda je kako liječenje ovih stanja zahtjeva angažman multidisciplinarnog tima. Naglasila bih, osim nezamjenjive uloge pedijatara i kirurga, svakako i veliku važnost genetičara. Pravovremenim otkrivanjem latentnih genetskih bolesti i malformacija, a ne samo onih koje se prezentiraju slikom akutno ugroženog djeteta, mogu se i pravovremeno razvijati principi liječenja bolesti, preventirati progresija i ireverzibilnost određenih stanja. Pravovremenom genetskom dijagnostikom možemo, ili ćemo u budućnosti moći, povezivati patogenetske mehanizme raznih stanja koja potječu od iste genetske promjene te tako upozoriti na buduće moguće probleme u životu djeteta, a kasnije i odrasle osobe. Tu se postavljaju određena etička pitanja, ali i pitanja genetičkog savjetovanja u koja treba ulagati, kao i u cjelokupnu zdravstvenu skrb. Pacijentu i njegovoj obitelji treba omogućiti slobodan izbor i samostalno donošenje odluka o rezultatima genetičkih testiranja kako bi mu se omogućilo zdravlje u svim pogledima, ne samo tjelesno, već i duševno i socijalno. (36)

## 7. ZAKLJUČAK

Rezultati ovog istraživanja u potpunosti su potvrdili početnu hipotezu. Genetske bolesti i prirođene malformacije dokazano čine značajan udio ( 41.39%) u sveukupnom volumenu kirurški liječene djece na odjelima dječje kirurgije i pedijatrije. Također, oboljela djeca su u prosjeku nešto mlađa od oboljelih i kirurški liječenih radi bolesti druge etiologije i dominantno su vodeći u dobnoj skupini od 0 do 1 godine života. S obzirom da su djeca s genetskim bolestima i malformacijama dokazano dulje hospitalizirana na odjelima dječje kirurgije, pedijatrije i u jedinicama intenzivne njege, zaključujem da su navedene skupine bolesti kompleksnije, s više komplikacija i komorbiditeta te duljim oporavkom i u konačnici većim troškovima liječenja. U liječenju malih pacijenata važnu ulogu imaju kirurzi i pedijatri, ali velika je važnost i genetičara koji pravovremenom dijagnostikom i modernim genetičkim testiranjima i procesom genetičkog savjetovanja mogu poboljšati tijek liječenja, ali i djelovati preventivno na razvoj bolesti.

## 8. ZAHVALE

Ponajprije zahvaljujem svom mentoru, prof.dr.sc. Tomislavu Luteiću na savjetima, smjernicama i pomoći, a ponajviše na strpljenju tijekom izrade ovog rada. Zahvaljujem i prof.dr.sc. Frani Paiću na savjetima i statističkoj obradi podataka.

Veliko hvala mojoj majci koja je također sudjelovala u obradi podataka te tako omogućila da se ovaj rad dovede do kraja. Hvala mojoj obitelji koja je bila uz mene tijekom svih šest godina, koja je vjerovala u mene kada ja to nisam i koja je ponosna na svoju buduću doktoricu.

## 9. LITERATURA

1. Mardešić D, Begović D, Huljev Frković S. (2016) Nasljedne i prenatalno stečene bolesti: klasifikacija nasljednih bolesti. U: Krznarić-Vohalski G, ur., Pedijatrija. 8. izdanje. Zagreb. Školska knjiga, str. 80-83
2. Weremowicz, S. Congenital cytogenetic abnormalities. U: UpToDate, TePas E ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2018  
Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>  
Pristupljeno: 22.09.2021
3. Jackson M, Marks L, May GHW, Wilson JB. The genetic basis of disease. Essays Biochem. 2018 Dec 2;62(5):643-723. PubMed PMID 30509934; PubMed Central PMCID PMC6279436  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6279436/>  
Pristupljeno: 22.09.2021
4. Pavlica M. Genetika [Internet]. 1. Izd. Zagreb; 2012.  
Dostupno na: <http://www.genetika.biol.pmf.unizg.hr>  
Pristupljeno: 22.09.2021
5. Turnpenny P, Ellard S. (2011) Kromosomi i dioba stanice. U: Bulić Jakuš F, Barišić I, ur., Emeryjeve osnove medicinske genetike. Zagreb. Medicinska naklada, str. 42-51
6. Health Quality Ontario . Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, and 13, Sex Chromosome Aneuploidies, and Microdeletions: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser. 2019;19(4):1-166. PubMed PMID 30847010; PubMed Central PMCID PMC6395059  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6395059/>  
Pristupljeno: 22.09.2021
7. Turnpenny P, Ellard S. (2011) Obrasci nasljeđivanja. U: Bulić Jakuš F, Barišić I, ur., Emeryjeve osnove medicinske genetike. Zagreb. Medicinska naklada, str. 121-124
8. Nichollis DR., Saitoh S, Horsthemke B. Imprinting in Prader- Willi and Angelman syndromes. Trends in Genetics. [slika s Interneta] 1998; vol. 14: 194-200  
Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(98\)01432-2](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(98)01432-2)  
Pristupljeno: 22.09.2021
9. Corsello G, Giuffrè M. Congenital malformations. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Apr;25 Suppl 1:25-9. PubMed PMID 22356564  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22356564/>  
Pristupljeno: 22.09.2021
10. Turnpenny P, Ellard S. (2011) Kongenitalne anomalije i dismorfični sindromi. U: Bulić Jakuš F, Barišić I, ur., Emeryjeve osnove medicinske genetike. Zagreb. Medicinska naklada, str. 249-261

11. Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JLB, Krikov S, Botto LD. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *BMJ*. 2017; 357 :j2249  
Dostupno na: <https://doi.org/10.1136/bmj.j2249>  
Pristupljeno: 29.09.2021.
12. Begovac J i sur. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. Str. 460., 481., 543., 815.
13. Mardešić D, Begović D, Huljev Frković S. (2016) Nasljedne i prenatalno stečene bolesti: klinički sindromi autosomnih i gonosomnih kromosomskih anomalija. U: Krznarić-Vohalski G, ur., *Pedijatrija*. 8. izdanje. Zagreb. Školska knjiga, str. 93- 101
14. Pereza N, Ostojić S, Zergollern-Čupak Lj, Kapović M, Peterlin B. Klinička dismorfologija i razvojne anomalije. *medicina* 2010, Vol. 46, No. 1, p. 5-18  
Dostupno na: <http://hrcak.srce.hr/medicina>  
Pristupljeno: 10.10.2021.
15. Limperopoulos C, Du Plessis AJ. (2014) Neurologic Complications of Congenital Heart Disease and Cardiac Surgery in Children. U: Aminoff MJ, Josephson SA, ur., *Aminoff's Neurology and General Medicine*. Academic Press. str. 65-78  
Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/>  
Pristupljeno: 15.10.2021.
16. Carlson LM, Vora NL. Prenatal Diagnosis: Screening and Diagnostic Tools. U: Bacon JL, Tomich PG, ur., *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2017; 44(2): 245- 256  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5548328/>  
Pristupljeno: 13.12.2021.
17. Gratacós E, Nicolaides K: Clinical Perspective of Cell-Free DNA Testing for Fetal Aneuploidies. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:151-155  
Dostupno na: <https://www.karger.com/>  
Pristupljeno: 13.12.2021.
18. Vraneković J. Primjena tehnika molekularne citogenetike u detekciji kromosomskih promjena. *Medicina*. 2004; 42 (40): 247-255  
Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:749526>  
Pristupljeno: 13.12.2021
19. Trčić Lasan R. Klinička citogenetika u eri genomike. *Paediatr Croat*. 2016; 60 (supl 1): 65-69  
Dostupno na: <http://www.hpps.com.hr/>  
Pristupljeno: 14.12.2021.



20. Genetic Alliance; The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. Understanding Genetics: A New York, Mid-Atlantic Guide for Patients and Health Professionals. Washington (DC): Genetic Alliance; 2009 Jul 8. APPENDIX I, GENETIC TESTING METHODOLOGIES.  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115548/>  
Pristupljeno: 21.12.2021
21. Lovrečić L, Vrečar I, Peterlin B. Molekularna kariotipizacija- nov pristup u kliničkoj i laboratorijskoj genetici. Medicina fluminensis. 2014; vol. 50 no. 2: 181-187  
Dostupno na: <http://hrcak.srce.hr/>  
Pristupljeno 21.12.2021
22. Schouten J, van Vught P, Galjaard RJ. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) for Prenatal Diagnosis of Common Aneuploidies. Methods Mol Biol. 2019;1885:161-170. PubMed PMID 30506197  
Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30506197/>  
Pristupljeno: 10.01.2022.
23. Heather JM, Chain B. The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. Genomics. 2016 Jan;107(1):1-8. PubMed PMID 26554401  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4727787/>  
Pristupljeno: 10.01.2022.
24. Chial, H. DNA sequencing technologies key to the Human Genome Project. Nature Education. 2008;1(1):219  
Dostupno na: <https://www.nature.com/>  
Pristupljeno: 10.01.2022.
25. Cooper GM, Hausman RE. The Cell- A Molecular Approach. 7. izdanje, 164-167 (izvor: Internet, preveden tekst iz knjige, prijevod: Gunjača I.)  
Dostupno na: <https://neuron.mefst.hr/>  
Pristupljeno: 10.01.2022.
26. <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/>  
Pristupljeno: 20.04.2022.
27. Harris BS, Bishop KC, Kemeny HR, Walker JS, Rhee E, Kuller JA. Risk Factors for Birth Defects. Obstet Gynecol Surv. 2017 Feb;72(2):123-135. PubMed PMID: 28218773.  
Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/ogx.0000000000000405>  
Pristupljeno: 25.4.2022.
28. Antabak A, Bračić K, Karlo K, et.al. Prijelomi podlaktice u zagrebačke djece. Liječ Vjesn. 2019;141:14-19  
Dostupno na: <http://doi.org/10.26800/LV-141-1-2-2>  
Pristupljeno: 15.05.2022

29. Testini M, Girardi A, Isernia RM, De Palma A, Catalano G, Pezzolla A, Gurrado A. Emergency surgery due to diaphragmatic hernia: case series and review. *World J Emerg Surg.* 2017 May 18;12:23. PubMed PMID: 28529538  
Dostupno na: <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs13017-017-0134-5>  
Pristupljeno: 25.04.2022.
30. Saha M. Alimentary Tract Atresias associated with Anorectal Malformations: 10 Years' Experience. *J Neonatal Surg.* 2016 Oct 10;5(4):43. PubMed PMID: 27896151  
Dostupno na: <https://dx.doi.org/10.21699%2Fjns.v5i4.449>  
Pristupljeno: 25.04.2022.
31. Hyun SJ. Cloacal exstrophy. *Neonatal Netw.* 2006 Mar-Apr;25(2):101-15. PubMed PMID: 16610483  
Dostupno na: <https://doi.org/10.1891/0730-0832.25.2.101>  
Pristupljeno: 27.04.2022.
32. Lund CH, Bauer K, Berrios M. Gastroschisis: incidence, complications, and clinical management in the neonatal intensive care unit. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2007 Jan-Mar;21(1):63-8. PubMed PMID: 17301669  
Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/00005237-200701000-00013>  
Pristupljeno: 27.04.2022.
33. Yoon PW, Olney RS, Khoury MJ, Sappenfield WM, Chavez GF, Taylor D. Contribution of birth defects and genetic diseases to pediatric hospitalizations. A population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997 Nov;151(11):1096-103. PubMed PMID: 9369870.  
Dostupno na: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1997.02170480026004>  
Pristupljeno: 30.04.2022.
34. Ibiebele I, Algert CS, Bowen JR *et al.* Pediatric admissions that include intensive care: a population-based study. *BMC Health Serv.* 2018; *Res* **18**, 264  
Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3041-x>  
Pristupljeno: 30.04.2022.
35. Wainstein T, Marshall SK, Ross CJD, et al. Experiences With Genetic Counseling, Testing, and Diagnosis Among Adolescents With a Genetic Condition: A Scoping Review. *JAMA Pediatr.* 2021; doi:10.1001/jamapediatrics.2021.4290  
Dostupno na: <https://jamanetwork.com/>  
Pristupljeno: 30.04.2022.
36. Gorazd R, Peterlin B. DNA testiranje u medicini. *Medicina.* 2009; vol.45 no. 1: 38-43  
Dostupno na: <http://hrcak.srce.hr/medicina>  
Pristupljeno: 30.04.2022.

## 10. ŽIVOTOPIS

Moje ime je Dorotea Sinjeri, no oduvijek me svi zovu Dora. Rođena sam 11. svibnja 1996. godine u Zagrebu. Tu sam pohađala Osnovnu školu Vukomerec te s obzirom na želju da postanem liječnica upisala sam Prirodoslovnu gimnaziju Vladimir Prelog. Uz to, završila sam osnovnu i srednju glazbenu školu te maturirala 2014. godine u klasi prof. Jerke Geček. 2016. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija radila sam kao demonstrator na kolegiju Kirurgija te volontirala u Klinici za infektivne bolesti tijekom Covid pandemija radi čega smo kao volonteri 2021. dobili i Rektorovo priznanje. Uz to, 2021. dobila sam Dekanovu nagradu za najbolju studenticu pete godine studija. Aktivno sam sudjelovala i u radu Studentske linije za rijekte bolesti te bila član Anesteziološke sekcije.