

1. Definicija i podjela genetike.

Genetika je znanost o nasljeđu i promjenjivosti osobina živih bića. Podjela genetike: a) obzirom na pristup proučavanja- genetika razvoja, molekulska, populacijska i ekolozijska; b) obzirom na metodologiju- matematička, biometrijska, radijska i citogenetika; c) obzirom na primjenu- veterinarska, poljoprivredna, farmakogenetika i imunogenetika; d) obzirom na predmet proučavanja- genetika mikroorganizama, biljaka, životinja i ljudi: Humana genetika, medicinska genetika i klinička genetika

2. Učestalost i podjela nasljednih bolesti. Podjela nasljednih bolesti: kromosomski poremećaji, mendelske (monogene) bolesti, multifaktorski ili poligeni poremećaji i poremećaji somatskih stanica.

Učestalost - 10% zametaka ima genetički/kongenitalni poremećaj, a 3% se rađa s porođajnom manom.

3. Stanična dioba: Mitoza i Mejoza. Mitoza = podjela kojom nastaju dvije nove stanice iz jedne (imaju jednak broj kromosoma i jednake gene), faze: profaza, metafaza, anafaza i telofaza; Mejoza = dioba kojom nastaju spolne stanice. Gametogeneza je temeljni dio tog procesa, imamo dvije mejotičke diobe: 1. Mejotička dioba: profaza I., metafaza I., anafaza I.; 2. Mejotička dioba: profaza II., metafaza II., anafaza II. i telofaza II.

4. Posljedice nerazdvajanja u mitozu, mejozi I i mejozi II. Mehanizam nastanka aneuploidija (nerazdvajanja). Nerazdvajanje: 1) mitotsko uzrokuje mozaicizam, a zastupljenost ovisi o vremenu nastanka, što se javi ranije tijekom embriogeneze veći je broj stanica sa abnormalnim kromosomskim komplementom. 2) u mejozi nastaje tijekom 1. i 2. mejotske diobe. Prva odvaja homologne kromosome pa nerazdvajanje dovodi do trisomične zigote s 3 različita kromosoma. U drugoj nerazdvajanje će uzrokovati zigote sa 2 kopije jednog roditeljskog kromosoma. Zaostajanje u anafazi - jedan kromosom iz homolognog para se uopće ne uključuje ni u jednu stanicu, pa jedna monosomična, a druga disomična.

5. Dismorfični znaci. Glava: nepravilni oblik lubanje, duga otvorena fontanela, oblik čela. Oči: uvučene, izvučene, (anti)mongoloidne, strabizam, slabovidnost. Nos: mali/veliki, širok/uzak. Čeljusti: triper ili hipoplastične (gornja otvorena - palatoshiza). Usta: velika/mala, usne uska, izvrsute, opuštene, veća usna, loši zubi. Uška: velike, male, nepravilno oblikovane, nisko položene. Vrat: širok, kratak, dug, sfinga. Prsni koš: izbočen, udubljen sternum, oblik i broj rebra, mamile višak i razmaknute. Spolovilo: triper hipogonadizam, setucija testisa, velika labia, dvostruke rodnice i uterus, ageneza. Ruke: brahiodaktilija, klinodaktilija, fleksijske kontrakture, sinostoze

kostiju. Nokti: staklo od sata. Disgeneza i dismorfija mozga.

6. Što su to kromosopatije? Učestalost i podjela. Kromosopatije - promjene broja ili strukture kromosoma, što obično dovodi do abnormalne ekspresije većeg broja gena. Učestalost od 9.1 na 1.000 novorođenčadi. Numeričke i strukturne (intra i inter kromosomske), autosomne numeričke/strukturne i gonosomne numeričke/strukturne, stabilne/nestabilne, nasljedne i de novo (svježe mutacije).

7. Osnovni klinički simptomi kod osoba koje imaju kromosomski poremećaj. Mentalna retardacija, zaostajanje u rastu i razvoju, kongenitalne anomalije, dismorfne crte, abnormalni dermatoglifi, infertilitet ili sterilitet, maligne bolesti.

8. Podjela numeričkih kromosomskih aberacija (HETEROPLOIDIJE). Poliploidije i aneuploidije (hiper/hipoploidija ili tri/monosomije).

9. Podjela strukturnih kromosomskih aberacija. Intrakromosomske: strukturne promjene zahvaćaju samo jedan kromosom. Interkromosomske: lomovi na nehomolognim kromosomima, a odlomljeni segmenti zamjene mjesta.

10. Mehanizmi nastanka poliploidija. Pogreške tijekom stvaranja gameta u kojima se kromosomi udvostruče, ali se ne udvostruče citoplazma i stanice se ne podijele u dvije stanice kćeri (endoreduplikacija); Poremećaj oplodnje kao spermija- oplodnja jajašca s dva spermija (triploidija); Pogreške u ranoj mitotskoj diobi stanica embrija u razvoju, pri čemu se kromosomi umnože, ali se citoplazma ne odvoji (pogreška citokineze).

11. Što su to poliploidije? U slučaju umnažanja cijelog haploidnog seta (n=23) kromosoma nastaju poliploidije.

12. Što su to aneuploidije? Jedan kromosom u suvišku ili manjku (hiperploidi/hipoploidi ili trisomije/monosomije).

13. Mehanizam nastanka aneuploidija. Glavni uzrok nastanka aneuploidija je nerazdvajanje. Mitotsko nerazdvajanje uzrokuje mozaicizam, a zastupljenost ovisi o vremenu nastanka, što se javi ranije tijekom embriogeneze veći je broj stanica sa abnormalnim kromosomskim komplementom.

14. Nerazdvajanje u I. i II. mejotskoj diobi. U mejozi nerazdvajanje nastaje tijekom 1. i 2. mejotske diobe. Prva odvaja homologne kromosome pa nerazdvajanje dovodi do trisomične zigote s 3 različita kromosoma. U drugoj nerazdvajanje će uzrokovati zigote sa 2 kopije jednog roditeljskog homologa. Drugi mehanizam nastanka aneuploidija je zaostajanje u anafazi - jedan kromosom iz homolognog para se uopće ne uključuje ni u jednu stanicu, pa jedna monosomična, a druga disomična.

15. Dob majke kao uzrok

nerazdvajanja. Primjeri i rizici ovisni o dobi, mogućnost prevencije.

Trudnice < 25 godina imaju rizik za nastanak trisomije < 1:1.000, 37 godina oko 1:100, 45 godina 1:10. Rizik ponovne pojave nerazdvajanja u idućim trudnoćama majke je 2,5%.

Prevenzijski testovi - prenatalna dijagnoza (aminocenteza ili korion frondoza - starije žene, testovi probira, dijagnostički testovi).

16. Najčešće autosomne aneuploidije pojave s preživljavanjem.

Trisomije kromosoma 21, 13 i 18, a vrlo rijetko nekih drugih kromosoma kao npr. trisomija 8, trisomija 9, trisomija 22, itd.

17. Prevalencija i etiologija trisomija 13, 18 i 21. Trisomija 13 (Patau) - prevalencija : 1:9.000 novorođenčadi (smrtnost - 30% u neonatalnom razdoblju, 50% prva 2 mjeseca, 90% prva godina života), etiologija : nerazdvajanje tijekom gametogeneze kod starijih majki (75%); Trisomija 18 (Edwards) - prevalencija : 1:8.000 (rizični faktor - starost majke), etiologija : regularni oblik - 80% zbog nerazdvajanja, 1% rizik ponavljanja, mozaicizam - 10% uslijed postzigotnog nerazdvajanja, translokacije; Trisomija 21 - prevalencija : za regularnu trisomiju 2,5:100, za translokacije ovisi o vrsti translokacije i spolu nositelja, mozaicizam uzrokuje 2-4% Downovog sindroma, etiologija : nerazdvajanje u mitozu, mejozi ili translokacije.

18. Citogenetički oblici Downovog sindroma. 47, t 21;46, t (14g, 21g);46, t (21g, 21g);46, t (21g, 22g);47, t 21/46 (piši ih jedno ispod drugog).

19. Vanjska obilježja Downovog sindroma. Prepoznata se pri porodu po hipotoniji i tipičnim dismorfničnim crtama : brahiomikrocefalija, okruglo plosnato lice, koso položeni očni rasporci, epikantus, Brushefeldove pjege, plosnati korijen nosa, nosnice prema gore, mali nos. Usta mala, plazi jezik. Male, niže položene uške jače naboranog heliksa, a slabije razvijenog anteheliksa. Vrat kratak, širok, nizak urast kose, višak kože. Široke šake i stopala, brahiofalangija, brazda 4 prsta, klinodaktilija 5. prsta te karakteristično širok razmak između 1. i 2. prsta na nozi, patološki dermatoglifi, hipersenzibilni zglobovi. Izbočeni trbuh i udubljeni prsni koš. Hipoplastični muški genital, velike labije kod žena. Koža gruba i suha, kosa tanka i slaba.

20. Malformacije i poremećaji funkcije organa/sustava karakteristični za trisomiju 21. 50% prisutnost srčane, oštećenje sluha 30%, refrakcijska anomalija i/ili strabizam 50%, katarakta 15%, atrezija duodenuma 12%, poremećaji hormona štitnjače 15%, imunog sustava, celijakija, Hirschprungova bolest. Jedinstveni obrazac malignih bolesti, pojava akutne mijeloidne leukemije, maleni rizik za solidne tumore. 5-10% djece razvije epilepsiju. Hipotonija i motorička nespretnost.

21. Multidisciplinsko praćenje Downovog sindroma. Zahtjeva trajno praćenje. Potrebni pregledi: pedijatrijski, neurološki, ginekološki, kardiološki, okulistički (svake 2.g.), štitnjače (prve 3 god. 1 godišnje, zatim svake 2. god. do 13. god.), s 3 i 12 god. evaluacija sluha, kontrola krvne slike i imunologijska obrada.

22. Terapija Downovog sindroma. Psihijatar (depresije i opsesivno-kompulzivni poremećaj), logoped, defektolog, individualno programirano školovanje, uključivanje u razvojni edukacijski program, godišnja evaluacija. Rekreativna, cijepljenje, toaleta nosa i očiju, kontrola stomatologa, lijekovi, plastične operacije.

23. Genetička informacija uz Downov sindrom. Rizik za regularnu trisomiju 2,5:100, rizik za translokacijske oblike ovisi o vrsti translokacije i spolu nositelja. Prenatalna dijagnoza: probir putem triple/quadruple test + dob majke, UZV ploda, aminocenteza, biopsija koriona, placentacenteza.

24. Citogenetički oblici trisomije 13. 47, t 13; 46, t (13g, 14g); 46 t, (13g, 13g) (jedno ispod drugog)

25. Klinička slika sindroma Patau (trisomija 13). Glava – mikrocefalija, razmaknute suture, defekt kože, strmo čelo. Oči – hipertelorizam, plitki supraorbitalni grebeni, mikroftalmija, kolobom, katarakta. Rascjep usne, čeljusti i nepca (potpuni, djelomičan, jednostran, obostran). Uške – male, nisko položene i loše oblikovane. Vrat – kratak s kožnim naborima. Prsni koš – VCC, DH, T-E. Abdomen – hernije, retencija testisa, hidronefroza, ektopija Udovi – polidaktilija, heksodaktilija, flektirani prsti, izbočena stršuća peta, konveksni uski nokti.

26. Genetička informacija uz sindrom Patau. Rizik za regularnu trisomiju 1: 100. Rizik za translokacijske oblike ovisi o vrsti translokacije i spolu nositelja. Prenatalna dijagnoza: 1. Probir putem trostrukog/četverostrukog ili kombiniranog testa + dob majke, 2. UZV ploda, 3. Amniocenteza, biopsija koriona, placentacenteza

27. Citogenetički oblici trisomije 18 (Edwards), 47, t 18

28. Klinička slika sindroma Edwards (trisomija 18). Glava – izbočen okciput, izdužena glava, mikrocefalija; Oči – hipertelorizam, epikantus, ptoza, zamućenje leće, višak/manjak trepavica i obrva, mikrofalmija; Usta – rascjep nepca; Uške – male, loše oblikovane; Brada – mala; Vrat – kratak, višak kože, pterigij

29. Genetička informacija uz Edwardsov sindrom. Regularni oblik: 80% uslijed nerazdvajanja; Rizik ponavljanja < 1%; Mozaicizam: 10% slučajeva uslijed postzigotnog nerazdvajanja (blaži oblici); Translokacije: Parcijalne T18; Nespecifične kliničke slike (p i q krak)

30. Y tjelešce i u kojim bolestima nam služi za dijagnozu. Y tjelešce (Y-kromatin) = fluorescentno tjelešce koje se nakon bojenja atetrinom može vidjeti u jezgrama nekih vrsta stanica u jedinkama muškog spola. Odgovara genetski inaktivnom dijelu Y-kromosoma pa je prema tome analogno Barrovu tjelešcu u ženskog spola.

31. Gonosomopatije- poremećaji spolnih kromosoma. Poremećaji kromosoma uglavnom se javljaju sporadično i rizik ponavljanja je minimalan čak i u slučaju plodnosti zahvaćenih osoba, prijenos poremećaja je izuzetno rijedak. Klinička slika je u pravilu blaža u odnosu na autosomne aberacije.

32. Turnerov sindrom - Prevalencija (učestalost) i etiologija. Najčešća kromosomska abnormalnost žena, 1 : 2.000 – 5.000 ženske novorođenčadi. Gonadna disgeneza (95%) – degeneracija očita nakon 12 tjedana, vezivna transformacija ovarija. Velika većina zametaka sa Turnerovim sindromom spontano se pobaci. Odsutnost pravilnog razvoja gonada i osnovnih fenotipskih karakteristika.

33. Citogenetički oblici Turnerovog sindroma. 45,X (55% slučajeva); 45,XY (2-5% slučajeva); 45,X / 46,XX; 45,X / 47,XXX; 46,Xr (X) / 45,X; 46,Xi (X) / 45,X; 46 XX (g-); 46 XX (p-); 46,Xr (X); 46,Xi (X) (jedno ispod drugog)

34. Klinička slika Turnerovog sindroma – vanjska obilježja. Lice – trokutasto, hipoplastičnog srednjeg dijela; Oči – antimongoloidno položene, epikantus, ptoza; Vrat – kratak, pterigij; nizak urast kose; Uši – niske i velike; Usta – visoko nepce, malokluzija, loš zagriz. Prsni koš – štitast, razmaknute, hipoplastične mamile; Zglobovi – cubita valga, kongenitalna dislokacija kuka, Ruke – kratke, kratke i široke distalne falange, fuzija kostiju zapešća, hipoplazija noktiju, Koža – limfedem na rukama, nogama i vratu, pigmentni nevasi. Nizak rast.

35. Malformacije i poremećaji funkcije organa/sustava karakteristični za Turnerov sindrom. Srce – koarktacija aorte korelira s pterigijem, bikuspidalna aortna valvula, aterosklerotske promjene, stenoza, kalcifikacija, aneurizma aorte, prolaps mitralne valvule, ektopija srca. Vaskularne malformacije – displazija krvnih žila, venske ektazije, limfangietazije, multiple renalne arterije.

Urogenitalne malformacije – strukturne, dvostruki kanalni sustav, aplazija bubrega, malrotacija, potkovičast bubreg. Endokrini poremećaji – plodnost (rijetko oko 2%), hipotiroidizam, upalne bolesti crijeva. Moguće gastrointestinalne, kardiovaskularne, endokrine/autoimune, urogenitalne komplikacije, smetnje učenja te oštećenja sluha i vida, tumori.

36. Metode dijagnostike Turnerovog sindroma. Barr, Y tjelešce, Kariotipizacija, RTG snimka šaka, stopala, koljena, kralježnice, rebara, zdjelice, kraniogram, UZV, EKG srca, Obrada urotakta i praćanje, Serum – funkcija štitnjače, OGTT, spolni hormoni, itd.

37. Liječenje Turnerovog sindroma. Multidisciplinsko praćenje (okulista, stomatolog, ortoped, kardiolog). Operativno uklanjanje gonada prije polaska u školu kod 45,5/46,XY. Gonadna insuficijencija – nadomjesno liječenje (početi sa niskim dozama estrogena 1-2 godine, a zatim veće doze u ciklusu s progesteronom). Kombinacija niskih doza estrogena, GH(2.-5. godina) i anaboličkih steroida.

38. Genetička informacija uz Turnerov sindrom. U 50% slučajeva nastaje nerazdvajanjem (45,X), 25% kao posljedica strukturnih poremećaja kromosoma X (izokromosom, delecije, duplikacije), 15% uvjetovano mozaicizmom, a oko 2-5% ima muški kromosmski komplement. Prenatalni UZV pregled može registrirati zastoj u razvoju, cistični higrom vrata ili pridruženu malformaciju. 5-15% djevojčica uđe u pubertet (nepravilni ciklusi i prerane menopauze). Trudnoća u 2% bolesnica (veliki broj neuspjeha te visoki rizik kongenitalnih malformacija ploda).

39. Multidisciplinsko praćenje Turnerovog sindroma. Smetnje prehrane – gastroenterolog; Periferni puls, tlak – kardiolog; Displazija kukova, skolioza – ortoped; Kronični otitis, oštećenje sluha, sinusitis – ORL; Strabizam, refrakcijske anomalije – okulist. Zastoj rasta i spolnog razvoja, osteoproza – endokrinolog; Smetnje učenja – psiholog, logoped. Gonadobalstom – kirurg; LAB – T4, TSH, OGTT, spolni hormoni, urin, UK, UZV bubrega i srca, EKG, Rtg snimka šaka, stopala, koljena, kralježnice, rebara, zdjelice, kraniogram.

40. Terapija Turnerovog sindroma.

Terapije hormonima - hormon rasta - zbog postizanja zadovoljavajuće visine, spolnim hormonima – supstitucijska terapija zbog izbjegavanja komplikacija u starijoj dobi (osteoporoza, srčana oboljenja, disekcije aorte, hipertenzija).

41. Prevalencija i etiologija Klinefelterovog sindroma. Genetička informacija uz Klinefelterov sindrom 1.18 na 1.000 muške novorođenčadi. Nalazimo ga kod više od 10% sterilnih muškaraca. Nerazdvajanje tijekom gametogeneze oca (40%) ili majke (60%) = XXY = 90%, Mozaicizam – u postzigotnom razdoblju 10%, Dodatni X i Y kromosomi.

42. Citogenetički oblici Klinefelterovog sindroma. 47, XXY ; 48, XXXY ; 49, XXXXY ; 48, XYYY ; 47, XXY / XY (10%) (jedno ispod drugog).

43. Klinička slika Klinefelterovog sindroma – vanjska obilježja.

Sterilitet: Hipogonadizam, mali, tvrdi testisi ; Ginekomastija: povećanje prsa; Nekompletna maskulinizacija: ženski tip dlakavosti, smanjena dlakavost lica i tijela, pojasasti oblik pretilosti, eunohidni izgled, visoki glas; Visina oko 180cm - duži donji segment; Udovi – klinodaktilija, cubitus valgus, radioulnarna sinostoza, dugi udovi.

44. Malformacije i poremećaji funkcija organa/sustava karakteristični za Klinefelterov sindrom. Sterilitet, anizospermija, hipergonadotropni hipogonadizam, dijabetes, hiperlipidemija, hiperkolestrolemija, cerebrovaskularne bolesti (CVB). Pridružene malformacije javljaju se jako rijetko (kolobom, rascjep nepca, stenoza aorte, hipospadija).

45. Metode dijagnostike Klinefelterovog sindroma. Bukalni bris, kariotipizacija, funkcija štitnjače, spolni hormoni, pregled testisa.

46. Liječenje Klinefelterovog sindroma. Kontrola hormonskog statusa 1-2 puta godišnje, nadomjesna terapija testosteronima (normalan progres fizičkog i spolnog razvoja)

47. Genetička informacija uz Klinefelterov sindrom. Relativno čest poremećaj s učestalošću od 1:1000 živorođene muške djece za koji se pokazalo da nastaje zbog prisutnosti prekobrojnog kromosoma X. Manji broj dječaka ima mozaične bolesti. Rjeđe se nađu bolesnici s više od dvaju X kromosoma, koji su uglavnom teže duševno zaostali i pokazuju izraženije značajke Klinefelterova sindroma.

48. Mulidisciplinsko praćenje Klinefelterovog sindroma. Rast i spolni razvoj, psihičke smetnje, psiholog, defektolog, logoped, urolog.

49. Sindrom dvostrukog Y.

Prevalencija: 1:1000 muške novorođenčadi; 20:1000 – institucije za MR, kazneno-popravne institucije. Klinički slika: visok rast (jedini stalan simptom), psihomotorni razvoj (u većini slučajeva normalni IQ, usporen razvoj motorike i govora, antisocijalna ponašanje, psihički problemi, neurološki sustav – tremor, inkordinacija), nodularne akne, veliki zubi.

50. Sindrom X (Triplo XXX). Prevalencija: 1:1000 djevojčica; 4:1000 – institucije za MR ; Patogeneza aneuploidija; Rizik: 0.5-1 % za potomstvo; Fenotip različit: nespecifične dismorfične crte, mikrocefalija/brachicefalija; hipertelorizam, koštane abnormalnosti, anomalije urotrakta; Mentalna retardacija – IQ 55-115 (2/3 ispod normalne); Rast normalan, viši; normalan pubertet i fertilitet (POF).

51. Mehanizam nastanka lomova kromosoma. Lomovi kromosoma nastaju spontanom pogreškama u replikaciji ili crossing overu i utjecajem okolinskih čimbenika kao što je ultraljubičasto svjetlo, gama zračenje, virusi, kemikalije, lijekovi.

52. Citogenetičke metode. Citogenetičke metode koriste se za analizu kromosoma. 1) standardne tehnike pruganja kromosoma: omogućuju identifikaciju kromosoma bojenjem regija uzduž kraka kromosoma 2) fluorescencijska in situ hibridizacija (FISH): koristi se za identifikaciju specifičnih manjih dijelova kromosoma, detektiranje određenih slijedova DNA 3) Komparativna genomna hibridizacija (CGH): metoda kojom se otkriva kvantitativno gubitak ili dobitak kromosomskog materijala cijelih kromosoma ili njihovih dijelova.

53. Nabroji tkiva iz kojih se uzima uzorak za citogenetičku analizu. Limfociti periferne krvi, tkivo pobačenog ploda, analiza st. Iz plodove vode, korionske resice, koštana srž, fibroblasti, st. Tumora, amniociti.

54. Metode pruganja kromosoma. Metode pruganja omogućuju identifikaciju pojedinih kromosoma na temelju rasporeda svjetlije i tamnije obojenih regija uzduž krakova kromosoma.

55. Što je molekulska citogenetika?

Što je FISH metoda analize kromosoma? Prednosti i mane FISH metode. Molekulska genetika: grana znanosti koja kombinira molekulsku biologiju i citologiju.

FISH metoda (fluorescencijska in situ hibridizacija) ; metoda molekularne citogenetike koja sjedinjuje prednosti citogenetskih i molekularnih ispitivanja. Vršiti neposrednu identifikaciju određene regije DNA i RNA u stanici. Tehničko usavršavanje očituje se u velikom broju različitih sondi, poboljšanju dijagnostičke slike pod mikroskopom i usavršavanju dijagnostičkih softvera. Prednosti : ispitivanje stanica u interfazi, otkrivanje mikrodelecija nevidljivih ostalim tehnikama, razlikovanje interod intrakromosomskih poremećaja, otkrivanje porijekla marker kromosoma, identifikacija složenih kromosomskih aberacija, brzina i osjetljivost. Nedostaci: nemogućnost točne identifikacije kromosomskih segmenata zahvaćenih duplikacijama i inverzijama, neophodnost ciljane kliničke indikacije s obzirom da je usmjerena na određene kromosomske segmente.

56. Što su mikrodelecije? Nabroji mikrodelecijske sindrome.

Mikrodelecije su međukorak između kromosomskih aberacija i monogenih bolesti. Molekulske analize potvrdile su da mikrodelecije dovode do hemizigotnosti za određene gene/skupinu gena, a očituje se specifičnim kliničkim očitovanjima – sindromom delecije blizih gena. Mikrodelecijski sindromi: Alagille sindrom, Beckwith Wiedeman sindrom, DiGeorge sindrom, Prader Willi sindrom, Angelman sindrom, Williams sindrom, Trihorinofalangealni sindrom I i II (Langer Giedion), Miller Dieker lisencefalija, Smith Magenis sindrom, Rubenstein – Taybi sindrom.

57. Što je Barrovo tijelo? Za što nam služi u dijagnostici?

Barrovo tijelo (X kromatin) kondenzirano, gusto, obojeno tjelešce koje se naslanja na unutarnju površinu jezgrine membrane. Nalazi se u samo 1% stanica u normalnih žena sa po 2 X kromosoma. Najlakše se dobiva razmazan sa bukalne sluznice i bojanjem stanica bojom za DNA. Trokutastog oblika, plankonveksnog sferičnog oblika ili predstavlja samo zadebljanje jezgrine membrane. Služi za održavanje spolnog kromatina.

58. Nabroji gonosomopatije koje poznaješ.

Abnormalnosti spolnih kromosoma; monosomije, trisomije, tetrasomije, pentasomije X; Turnerov, Klinefelterov sindrom, 46, XX muškarci 45,X muškarci, 47, XXX muškarci i žene; 47, XXY muškarci; interseksualizam (MGO) i hermafroditizam.

59. Nabroji intrakromosomske strukturne aberacije i njihova osnovna obilježja. Delecije – gubljenje dijela kromosoma – terminalne, intersticijske i terminoterminalne; Duplikacija – uključivanje dijela kromosoma u homologni kromosom – nastaje izokromosom; Inverzije – posljedice lomova na istom kromosomu uz ponovno spajanje odlomljenog dijela u invetirajućem obliku, nakon rotacije 180° – većina nasljedna – pericentrične (rekurentne) i paracentrične; Insrecije.

60. Nabroji interkromosomske strukturne aberacije i njihova osnovna obilježja. Translokacije – zamjena odlomljenih segmenata; Interkromosomske aberacije – insercije : nakon tri loma nastaje deletirani kromosom i kromosom s umetkom iz nehomolognog kromosoma, učestalost 1 : 80.000, kod djece sa zaostajanjem u razvoju i anomalijama; Robertsonove translokacije: najčešće strukturne promjene kromosoma, spajanjem dva duga kraka akrocentričnih kromosoma u području centromere, balansirane (neizmjenjenost nasljednog materijala unatoč pogreškama) i nebalansirane (višak ili manjak kromosomskog materijala zbog pogrešaka); Recipročne translokacije : jedinstvene, nakon lomova na nehomolognim kromosomima što uzrokuje točnu izmjenu kromosomskih dijelova, balansirane su jer ne dolazi do vidljivih gubitaka tijekom zamjene, mogućnosti disrupcije pojedinih gena te poremećaja njegove aktivnosti, ne utječu na izgled i zdravlje, izazivaju spontane pobačaje, mrtvodenja te rođenja sa malformacijama i zaostalošću; Kvadrivalenti – složeni oblici u koje se sparuju derivirani kromosomi i njihovi homolzi zbog sparivanja istih dijelova (omogućavanje crossing overa), razdavajnja : ovise o zahvaćenim kromosomima i mjestu loma - 2:2 i 3:1 razdvajanje.

61. Nabroji najčešće delecije kromosoma i njihova osnovna obilježja. Terminalne – stvara se centrični segment i acentrični fragment ; Intersticijske – nastaju gubitkom segmenta između 2 loma; Terminoterminalne – nastaju lomovima i otkinućem slobodnih krajeva te ponovnim spajanjem slomljenih dijelova.

62. Sindrom mačjeg plača (monosomija 5p-). Smanjena porođajna masa i dužina, mikrocefalija, hipertelorizam, epikantus, antimongoloidne oči, okruglo lice, kasnije trokutasto, niske uške, plač sličan mijaukanju mačeta, zaostajanje u rastu, mikrognatija, teška mentalna retardacija, brzo nastupa smrt, malformacija organa i srca.

63. Wolf Hirschornov sindrom (monosomija 4p-). Učestalost 1:50.000, u 87% slučajeva de novo intersticijska delecija, 13% nebalansirane, češći u ženske djece, smrtnost 34% u prve dvije godine za velike delecije; teška mentalna retardacija, mikrocefalija, antimongoloidno položene oči, nos širokog korijena, epikantus, strabizam, kolobom, rascjep nepca, hipospadija, konvulzije; Malformacije: VCC, urogenitalne (hipoplastični bubrezi, kriptorhidizam i dr.), gastrointestinalne (malrotacije, ingvinalne i umbilikalne hernije, itd.), imunodeficijencija; Smanjen rast, usporen psihomotorni razvoj; Neurološke poteškoće (hipotonije, konvulzije, sterotipije).

64. Podjela delecija kromosoma i primjeri. Terminalne – stvaranje centričnog fragmenta i acentričnog segmenta; Primjeri: cri du chat (sindrom mačjeg palača/monosomija 5p-) i Wolf Hirschornov sindrom (monosomija 4p-). Terminoterminalne – nastaju lomovima i otkinućima slomljenih krajeva te ponovnim spajanjem slomljenih krajeva. Primjeri: RING (12) (p13.2 q 24.3) i RING (18) (p11.2 q 23) Intersticijske – nastaju gubitkom segmenta između dva loma, Primjer: del(4)(q25q27)

65. Nastanak prstenastog kromosoma. Klinička obilježja. Nastaje lomovima i otkinućima obaju krakova kromosoma i ponovnim spajanjem slomljenih krajeva. Rezultira parijalnim monosomijama čiji intenzitet ovisi o duljini i prirodni otkinutog segmenta. Klinička slika : mikrocefalija, spastična tetrapareza, mentalna retardacija, epilepsija, DC (nisko čelo, uži očni rasporci, loše oblikovane uške, širi hrbat nosa, visoko, retrognatija s malofluzije).

66. Duplikacija kromosoma. Nastanak, primjeri, klinička obilježja, mogućnosti dijagnostike.

Nastanak: Nastaje jednostavnom translokacijom (pomak) kromosomskog segmenta na novo mjesto u kromosomu ili kao posljedica pomaka u sparivanju homolognih kromosoma te krosingovera. Primjer: Klinička obilježja: slabi tonus mišića, maleni rast, mentalna retardacija, konvulzije, zaostajanje u razvitku, skolioza. Dijagnostika:

67. Izokromosom. Definicija, primjer, nastanak, klinička slika.

Definicija: kromosom koji se dijeli poprečno u području centromere; Nastanak : tijekom stanične diobe umjesto uzdužne diobe i odvajanja kromatida, dolazi do poprečne diobe centromere, formiranje metacentričnog kromosoma s morfološki i genetički identičnim krakovima. Primjer: 46,X,i(Xq). Klinička slika: pitanje 34 – klinička slika Turnerovog sindroma.

68. Paracentrične inverzije.

Definicija. Nastanak. Gametogeneza. Nastaju uslijed dva loma u jednom kromosomskom kraku, te okretanjem središnjeg dijela za 180°. Otkrivaju se uglavnom slučajno, a ako su male obično su bezazlene. Homologno sparivanje u zigotenu omogućuje se stvaranjem inverzijskih petlji koje ne sadrže centromeru, tj. oblikuje se u samo jednom kromosomskom kraku. Tijekom crossing overa nastaje acentrični dio (terminalna duplikacija uz deleciju segmenta sa centromerom) i dicentrični kromosom (invertirana duplikacija i terminalna delecija). Acentrični dijelovi se gube uvijek, a dicentrični ponekad se isključe u telofazi. Ako se dalje prenose poslije oplodnje gamete su sklone lomljenju i prespajanju što dovodi do duplirajućih ili terminalno deletiranih kromosoma, ovisno o lokaciji. Nejednaki crossing over dovodi do intersticijskih duplikacija i delecija. Zigote iz nebalansiranih gameta – veće abnormalnosti i spontano pobačene.

RIZIK : rizik rađanja nebalansiranog potomstva – 15%.

69. Pericentrične inverzije. Zbivanja u gametogenezi, rizik za potomstvo. Pregrupiranja koja nastaju nakon dvostrukog loma na oba kraka kromosoma. Ako u jednom kromosomu dođe do loma u dugom i kratakom kraku tj. ako centralni segment koji se okreće za 180° sadrži centromeru.

Rekurentne : često susrećemo u populaciji, mjesto lomova u heterokromatinskoj regiji oko centromere, smatramo ih benignim kromosomskim varijantama bez značajnijeg kliničkog učinka. Sporadične : veliki centrični segmenti, visok rizik od rađanja nebalansiranog djeteta, balansirani nositelji imaju poremećeno spajanje homolognih kromosoma tijekom mejoze, da bi se isti dijelovi sparili, stvara se retrogradna petlja normalnog kromosoma uz nalijeganje invertiranih derivata. Rizik: ovisno o vrsti, mjestu lomova i zahvaćenim kromosomima od 0-10%.

70. Paracentrične inverzije. Definicija. Nastanak. Gametogeneza. Rizik.

Prvi odlomak 69. Pitanja + rizici od 69 pitanja + Obuhvaćaju izmjenu segmenata između 2 ili više nehomolognih kromosoma = to su translokacije.

71. Interkromosomski poremećaji.

Kada dođe do lomova na nehomolognim kromosomima, pri čemu odlomljeni segmenti zamijene svoja mjesta, nastaju translokacije. Razlikujemo interkromosomske translokacije-insercije, Robertsonove translokacije i recipročne translokacije.

72. Interkromosomske translokacije – insercije. Mehanizam nastanka. Rizik. Nastaju nakon triju lomova pri čemu deletirani kromosom i kromosom koji dobiva umetak dijela drugog nehomolognog kromosoma. Rijetki kromosomski poremećaj sa učestalošću od 1:80.000, ugl. kod djece sa zaostajanjem u razvoju i pridruženim anomalijama. 60% porijeklom od majke, 26% od majke i 16% de novo. Rizik : visok rizik za nebalansirano potomstvo

73. Robertsonove translokacije – podjela. Najčešće strukturne promjene, nastaju spajanjem dvaju dugih krakova akrocentričnih kromosoma u području centromera. Dijele se na homologne i nehomologne.

74. Homologne Robertsonove translokacije. Definicija. Rizik za potomstvo, zbijanja u gametogenezi, vrste gameta. Tijekom mejoze nastaju dvije vrste stanica: s izokromosomom i bez zahvaćenog kromosoma (mikrosom od kratkih krakova se gubi). Ukoliko budu oplodene normalnim gametama, zigote će biti trisomične ili monosomične za određeni kromosom. Sva živuća djeca roditelja nositelja homolognih RT bit će kromosomskim abnormalna sa trisomijama ili monosomijama zahvaćenog kromosoma. Nebalansirano potomstvo nalazi se obično samo u RT 21q21q i 13q13q

- rijetko rezultiraju porodom, ako se rode riječ je o nebalansiranom plodu, većinom trisomiji 21. Rizik: 100%.

75. Nehomologne Robertsonove translokacije. Definicija. Rizik za potomstvo, zbijanja u gametogenezi, vrste gameta. Nehomologne RT koje ne zahvaćaju kromosom 21 nose malen rizik rađanja djeteta s nebalansiranim komplementom. One RT koje zahvaćaju kromosom 21 nose veliki rizik ako su nosioci žene. Rizik je obrnuto proporcionalan veličini drugog kromosoma. Tijekom mejoze nehomologni nosioci RT tvore teoretski u jednakom omjeru 6 gameta. 2 su genetički balansirane, a u oplodnjom s normalnim gametama daju normalnu ili balansiranu zigotu. 4 su nebalansirane i njihova oplodnja dovodi do stvaranja zigote nebalansiranim kariotipima.

76. Recipročne translokacije. Najčešće kromosomske abnormalnosti u čovjeka. Svaka je recipročna translokacija jedinstvena jer ima određeno mjesto lomova u centromeri (izuzetno rijetko se nađu dvije s identičnim mjestima lomova). Nastaju nakon dva loma na nehomolognim kromosomima što za posljedicu ima točnu izmjenu kromosomskih segmenata između dvaju homolognih kromosoma i stvaranje 2 monocentrična derivirana kromosoma. Ne utječu na izgled i zdravlje nositelja, ali povećavaju rizik spontanim pobačajima, mrtvorodenjima ili višestruke malformacije i duševnu zaostalost.

77. Mogućnosti razdvajanja kvadrivalenta kod recipročnih translokacija. Kvadrivalenti su složeni oblici derivatnih kromosoma i njihovih homologa. Omogućuju crossing over. Oblik razdvajanja ovisi o zahvaćenim kromosomima i mjestima lomova. 2:2 i 3:1 razdvajanje.

78. Oblici segregacije kromosoma – normalna i nepravilna segregacija kod nositelja balansiranih recipročnih translokacija. Alternirajuća segregacija – kvadrivalent nastao tijekom mejoze u gametogenezi nositelja balansa recipročne translokacije (6q,18q). Nekoliko normalnih strukturno neizmjenjenih kromosoma diobom prijede u jednu zametnu stanicu, a oba derivirana kromosoma u drugu, oplodnjom prve zametne stanice nastat će nam potomak. Adjucent segregacija – u zametnu stanicu ide jedan normalan i jedan derivirani kromosom. Njenom oplodnjom i normalnom zametnom stanicom drugog roditelja nastaje zigota s viškom ili gubitkom kromosomskih dijelova, tj. genetičkog materijala. Adj 1. seg. – ukoliko se dijele homologne centromere i polaze na suprotne polove diobenog vretena. Adj 2. seg. – ukoliko se ne razdvajaju i idu na isti pol.

79. Rizik pojave nebalansiranog potomstva u recipročnim translokacijama. O čemu ovisi i koliki je? Adj 1. seg. – rizik je veći što su mjesta lomova smještena terminalnije, posebno je velik ukoliko je jedno mjesto loma u terminalnom dijelu kromosoma ili akrocentričnom kraku kromosoma. Ne ovisi o dobi i spolu. Adj 2. seg. – ukoliko rizik seže u proksimalnim dijelovima dugih krakova kromosoma čije su proksimane trisomije/monosomije spojive s preživljavanjem (4, 8, 3, 12, 16, 18, 19, 20)

3:1 seg. – veći je rizik nego kod 2:2 seg., kod koje je mali, žene rizičnij i raste s dobi.

80. Ajdecen – 1 i 2 segregacije i alternirajuća segregacija kod recipročnih translokacija. Objasni razlike. Kod alternirajuće segrgacije moguć ishod je normalan ili balansirani nositelj, dok kod adjucent dolazi obavezno do trisomije, duplikacije, monosomije ili delecije.

84. Indikacije za kariotipizaciju (postnatalno ispitivanje). Poremećaji rasta i razvoja (IUGR, nenapredovnje, nizak ili izrazito visok rast), zastajanje u razvoju/duševna zaostalost, smetnje ponašanja, smetnje u spolnom razvoju (nediferenciran izgled spolovila, amenoreja usporen ili izostao spolni razvoj), poremećaji reprodukcije (sterilitet, infertilitet), dismorfne crte, abnormalnost dermatoglifa, malformacije unutarnjih organa ili vanjskih struktura, maligne bolesti, izloženost štetnim čimbenicima (zračenje, citostatici), kromosopatija u obitelji.

81. 3:1 segregacija kod recipročnih translokacija. Kada nastaje i koji je njen rezultat? 3:1 segregacija – patološki oblik razdvajanja. Kromosomi zahvaćeni translokacijom i njihovi derivati odvajaju se tako da tri kromosoma prelaze u jednu gametu, a jedan u drugu. Ukoliko je jedan kromosom u kvadrivalentu u svom trisomičnom ili monosomičnom stanju spojiv s preživljavanjem zateći ćemo ovaj oblik u potomstvu – u obliku tercijarnih ili izmjeničnih trisomija/monosomija.

Tercijarne trisomije – kratki terminalni segmenti distalno od mjesta loma vezuje se za kratke centralne segmente stvarajući mali segment. Izmjenične trisomije – dugi terminalni segmenti vežu kratke centralne pri čemu nastaju duži derivati koji segregiraju s jednim malim normalnim kromosomom (13, 14, 18, 21, X).

82. Klinička slika kod nebalansiranih nositelja recipročnih translokacija. Segregacija u mejozi. Ako dođe do neuravnotežene segregacije kromosoma u mejozi, uravnotežene recipročne translokacije mogu uzrokovati rane spontane pobačaje ili rođenje djeteta s mnogostrukim nepravilnostima. Problemi nastaju u mejozi jer se recipročno translocirani kromosomi ne mogu pravilno spariti kako bi nastali bivalenti. Umjesto normalnoga sparivanja dolazi do formiranja tzv. pahitenskog kvadrivalenta. Važno je napomenuti da do formiranja kvadrivalenta dolazi zato što se svaki dio kromosoma sparuje s homolognim dijelom drugih kromosoma.

83. Klinička slika kod balansiranih nositelja recipročnih translokacija. Recipročna translokacija uključuje lom najmanje dvaju kromosoma koji zatim zamijene svoje odlomljene dijelove. Nakon takve translokacije zadržava se normalan broj kromosoma tj. Došlo je do razmještaja kromosoma bez gubitka kromosomskog materijala. To se naziva uravnotežena translokacija. U osoba s uravnoteženom translokacijom obično ne dolazi do razvoja bolesti i često osoba nije ni svjesna da je nosi, zdrava je ali smanjeno fertilna. To može postati bitno jedino kad osoba odluči imati djecu zbog toga što se može dogoditi da dijete naslijedi tzv. Neuravnoteženu translokaciju. Vrlo je vjerojatno da će nositelj uravnotežene translokacije imati zdravu djecu i većina ima, ali je rizik da će imati dijete sa određenim stupnjem zaostanka u razvoju veći od prosječnog.

85. Indikacije za kariotipizaciju (prenatalno ispitivanje). Ukoliko je majka starija od 35 godina, roditelj je nositelj kromosomskog poremećaja, u predhodnoj je trudnoći dijete imalo kromosomopatiju i/ili multipli malformacijski sindrom, triple test je pozitivan ili postoje neki drugi poremećaji u trudnoći (zastoj rasta, polihidramniji, oligohidramniji, malformacije).

86. Di Georgeov sindrom.

(mikrodelecija 22q11.2), velocardiofacijalni sindrom; disomrfija: kratki očni rasporci, telekantus, uske nosnice i širok vrh nosa; malformacije: 75% srčana mana, rascjep nepca, hipo/aplazija timusa, urogenitalne anomalije, atrezija anusa, naglušnost, anomalije koštanog sustava, hipokalcemija (60%), oštećenje imunskog sustava; rast i razvoj: slabije tjelesno napredovanje zbog smetnji gutanja, gastroezofagusnog refluksa, blago do umjereno mentalna retardacija, smetnje učenja/ponašanja.

87. Beckwith Wiedemanov sindrom.

Klinički heterogeno stanje čija je glavna značajka prekomjeran rast. Glavne oznake: makrosomija, makroglosije, defekti trbušne stijenke i neonatalna hipoglikemija. Mogu biti prisutne: hemihiperplazija, visceromegljia, abnormalnost bubrega i anomalije uha. Mnogobrojnih različitih molekularni mehanizmi kojima može biti uzrokovan: genomsko utiskivanje, somatski mozaicizam, upletenost više gena, a sve unutar regije veličine 1 Mb na kromosomu 11p1

88. Williamsov sindrom. Nastaje kao posljedica mikrodelecije na kromosomu 7q11,a dijagnoza se potvrđuje pomoću FISH-a, naziva se još i Williams-Beurenov sindrom; karakterističan izgled: nizak rast, puna donja usnica, "viseća" ramena, karakteristično ponašanje: veseli i neposredni u djetinstvu, u odrasloj dobi se povlače u sebe, postaju osjetljiviji, duševno su zaostali. Mikrodelecija se može dokazati u 26% slučajeva. Malformacije: supravulvularna aortna stenoza i periferna stenoza plućne arterije, anomalije bubrega, hiperkalcemija, preosjetljivost na zvuk u djetinjstvu, promukao glas.

89. Podjela kongenitalnih anomalija. Deformacije, malformacije, disrupcije, di splazije.

90. Malformacija. Malformacija je primarni strukturni defekt organa ili dijela organa koji nastaje zbog prirođene abnormalnosti razvoja. Prisutnost malformacije podrazumijeva da je rani razvoj određenog tkiva ili organa bio zaustavljen ili pogrešno usmjeren. Većina malformacija koje uključuju samo samo jedan organ nasljeđuju se multifaktorski-međudjelovanje gena i drugih čimbenika. Višestruke su malformacije češće uzrokovane kromosomskim aberacijama, ali mogu nastati i zbog mutacija u jednom genu.

91. Deformacija. Defekt koji nastaje zbog nenormalne mehaničke sile koja narušava inače normalnu strukturu. Primjeri uključuju iščašenje kuka i blago uvrnuto kopitasto stopalo uzrokovano manjkom plodove vode. Deformacije obično nastaju kasno u

trudnoći i uz odg. liječenje imaju dobru prognozu.

92. Dplazija. Abnormalna organizacija stanica u tkivu. Učinci su obično vidljivi gdje god je prisutno određeno tkivo. Primjerice, u koštanoj displaziji kao što je tanatoforična displazija koja je uzrokovana mutacijama u genu FGFR3 zahvaćeni su gotovo svi dijelovi koštanog sustava. Većina je displazija uzrokovana mutacijama u jednom genu i povezane su sa visokim rizikom za ponavljanje u braće i sestara i/ili potomaka

93. Disrupcija. Pojam disrupcije odnosi se na abnormalnu strukturu organa ili tkiva nastalu kao rezultat vanjskih čimbenika koji remete normalni razvoj. Nekoć poznata kao sekundarna malformacija, uključuje ishemiju, infekciju i traumu. Primjer disrupcije jest učinak koji se vidi na razvoju udova kada se amnijski tračak ili vrpca omota oko djetetove podlaktice ili prstiju. Po definiciji ona nije genetički uvjetovana, premda katkad genetički čimbenici mogu predisponirati disrupcijskom događaju.

94. Sekvenca. Ovaj pojam opisuje posljedicu kaskadnog niza događanja započetih jedinstvenim primarnim čimbenikom koji može rezultirati malformacijom jednog organa. U Potterovoj sekvenci kronično curenje amnijske tekućine ili smanjeno stvaranje mokraće ploda ima kao posljedicu nastanak oligohidramnija. To zatim dovodi do pritiska na plod što rezultira spljoštenim crtama lica, iščašenjem kukova i hipoplazijom pluća. Obično uzrokuje smrt u novorođenačkoj dobi zbog zatajenja disanja.

95. Asocijacija. Ovaj pojam uveden je nakon spoznaje činjenice da neke malformacije pokazuju sklonost zajedničkom pojavljivanju češće no što bi se to moglo očekivati na temelju slučajnosti, a da se ta neslučajna zajednička pojava ne može lako objasniti pojmom sekvence ili sindroma. Glavna razlika u odnosu na sindrom jest izostanak dosljednog pojavljivanja anomalija u zahvaćenih osoba i nedostatak zadovoljavajućeg objašnjenja osnovnog uzroka.

96. Sindrom. Pojam sindrom u praksi se rabi vrlo široko, no u teoriji bi trebao biti rezerviran za konzistentne i prepoznatljive obrasce anomalija za koje je obično poznat uzrok. Temeljni uzrok može uključivati kromosomske abnormalnosti, kao što je Downov sindrom ili monogenske mutacije kao što je van der Woudeov sindrom u kojem se rascjep usnice i/ili nepca pojavljuje zajedno s jamicama na donjoj usnici.

97. Što je to kompleks? Navedi

primjer. Kompleks čine anomalije nekoliko različitih struktura koje se tijekom embriogeneze nalaze u istoj regiji. Primjeri: OEIS kompleks (omfalokela-ekstrofija mokraćnog mjehura - imperforirani anus- skolioza i druge abnormalnosti kralježnice).

98. Štetni čimbenici koji mogu utjecati na razvoj ploda. Poznati i nepoznati toksini iz okoliša, lijekovi i drugi kemijski agensi (antiepileptici), metabolički poremećaji trudnice (šećerna bolest, poremećaj organogeneze tijekom 5-7 tjedna gestacije, hiperglikemija, hiperketonemija, slobodni radikali, inhibitori somatomedina, nedostatak cinka i vitamina A, hipertireoza, fenilketonurija, infekcije).

99. Kritični period u razvoju organa i sustava. Za plod je prvo tromjesečje kritični period budući da je to vrijeme implantacije, razvoja organa i brzog rasta. Upravo je u tom periodu pravilna prehrana posebno važna. 18. – 60. dan nakon oplodnje najosjetljiviji - "kritični period" za razvoj organa i sustava.

100. Rubeolarna embriopatija.

Uzrokovana infekcijom virusa Rubeola. Defekt razvoja oka, zamjedbena gluhoća, srčana mana te malformacije SŽS-a (mikrocefalija). U laboratorijskim nalazima ističe se trombocitopenija. Neki poremećaji javljaju se kasnije kao inzulin-ovisna šećerna bolest, poremećaj funkcije štitnjače, smetnje učenja i razvojno zaostajanje. Infekcija se može potvrditi izolacijom virusa iz tkiva djeteta korištenjem PCR tehnike. Zaraženo dijete u prvim tjednima života luči virus → zaraza za okolinu. Kod reinfekcije majke rizik za pojavu anomalija kod djeteta - oko 8%.

101. Citomegalovirusna infekcija.

Citomegalovirusna embriopatija – infekcija citomegalovirusom. Majka će ga u slučaju primoinfekcije prenijeti na plod u 40% slučajeva, u bilo kojem stadiju trudnoće. 10-30% žena će doživjeti reaktivaciju CMV infekcije tijekom trudnoće. Zamjedbena gluhoća, atrofija optičkog živca, mentalne retardacije i motoričke smetnje. Infekcija u drugom djelu trudnoće očituje se trombocitopenijom, novorođenačkom žuticom, pneumonitisom, zaostajanjem u rastu, korioretinitisom i mikrocefalijom. Dugotrajne posljedice ima manji broj djece. Bolest se dokazuje izolacijom CMV iz urina.

102. Herpes simplex je uobičajena virusna infekcija koja ima svoju primarnu a potom i sekundarnu fazu kada se povremeno vraća. Postoje dva tipa Herpesa simplex: herpes simplex tip 1 i herpes simplex tip 2, a isto tako jedna osoba može biti zaražena s oba tipa virusa. Herpes simplex tip 1: Procjenjuje se da je njime zaraženo 60% djece u dobi do 10 godina. Broj zaraženih i nositelja virusa stalno raste i doseže čak do 80-90% starijih od 50 godina. Najčešće se prenosi preko usta, neposrednim kontaktom (dovoljan je poljubac ili kap sline). Zaraza može proći bez ikakvih simptoma. Virus se nakon prvog kontakta s domaćinom nasadi na dio živčanog sustava oko usana i ostaje doživotno u tijelu, te se povremeno ili češće "budi". Najčešći razlozi koji ga aktiviraju povezani su padom imuniteta, stresom, povišenom tjelesnom temperaturom, hladnoćom, menstruacijom. Ne može se liječiti, ali se simptomi mogu ublažiti kremama za lokalnu uporabu. Herpes simplex tip 2: Klinički znakovi novorođenačke HSV-2-infekcije obično postanu uočljivi između 5. i 17. dana života (povišena tjelesna temperatura; žutica; bljedilo; kašalj; ubrzano disanje; povećana slezena; drhtanje). Kod svega 40% do 50% novorođene djece zaraženih majki, doista se razvija bolest. Bolest može ugroziti život bolesnika ili dovesti do trajnih oštećenja.

103. Konotalni sifilis. Definicija:

Konotalni sifilis je bolest koja nastaje zbog transplacentarnog prijenosa infekcije spirohetom, *Treponema pallidum*, od majke na plod nakon 18.-og tjedna trudnoće.

Klinička slika: Dijete se može roditi s kliničkim simptomima ranog konotalnog sifilisa. Ako izostanu klinički simptomi riječ je o *sypylis connatalis latens* koji je posljedica infekcije pred kraj trudnoće, pri porođaju ili s malim brojem. 1. *Sypylis connatalis recens* – nema primarnog stadija, djeca se rađaju prijevremeno, niske porođajne mase, slaba, iritabilna, uz slabi plač, koža blijeda i naborana, žutica, anemija, sifilitička hunjavica, hidrocefalus, glaukom, keratitis, Parrotove brazde. 2. *Sypylis connatalis tarda* – simptomi odgovaraju tercijarnom sifilisu bez zahvaćenosti srca. Pojavljuje se nakon 2. godine života. Sifilitičke stigme – sedlasti nos, gotsko nepce, Hutchinsonovi zubi, Moonovi molari, skafoidne skapule i Higoumenakisov znak, bilateralna neuralna gluhoća; Hutchinsonov trijas. Dijagnoza: Dokaz bolesti su spirohete, određivanje specifičnih IgM – protutijela u djeteta. Terapija: Penicilin G iv. 10-14 dana svakih 12 sati prvi tjedan života, prokain penicilin 10 dana.

104. Konotalna Toksoplazmoza.

Toksoplazmoza je jedna od najznačajnijih antropozoonoza – oboljenja koja se prenose sa životinja na ljude. Čovjek se najčešće inficira oralno unošenjem tkivnih cista ili oocista. Tkivne se ciste mogu u organizam unijeti mesom koje se pojede, a oociste iz vanjske sredine neopranim rukama ili povrćem koje raste nisko na zemlji. Najvažnija je prevencija, opće higijenske mjere, izbjegavanje kontakta s cistama u prirodi, uzimanje samo dobro termički obrađenog mesa, mlijeka, jaja, dobro opranog voća i povrća. Konotalna toksoplazmoza nastaje transplacentarnom infekcijom ploda za vrijeme trudnoće, i jedna je od najznačajnijih infekcija koje mogu oštetiti nerođeni plod. Do infekcije ploda može doći samo prilikom prve infekcije majke u trudnoći. Konotalna toksoplazmoza uzrokuje višestruko

oštećenje novorođenčadi što se manifestira usporenim razvojem, kasnije psihomotornom retardacijom, mikrocefalijom, sljepoćom, epilepsijom.

105. Fizikalni teratogeni. Fizikalni teratogeni faktori se dijele na: zračenje, toplinu i mehaničke faktore. Zračenje: ovisno je o količini primljenih mikrorada, o periodu trudnoće u kojemu je došlo do zračenja i o dijelu tijela koje je zračeno. Osjetljivo razdoblje je period 2.-5- tjedna trudnoće. Tokom trudnoće, bez štetnog utjecaja na plod, dozvoljeno je primiti oko 500 milirada. Ako je trudnica primila od 1000 do otprilike 10000 milirada javlja se vjerovatna a kasnije i sigurna opasnost za kasniji razvoj djeteta. Toplina: Iako nije potpuno istraženo smatra se da izvori topline kao saune, kupanje u vrućoj vodi mogu štetno utjecati na razvoj ploda. Mnogi izvještaji govore da se zbog izloženosti majke velikoj toplini kod djeteta mogu pojaviti anomalije CNS-a, kao što je NTD-defekt nervne cijevi te anencefalija.

106. Lijekovi koji mogu štetno utjecati na razvoj ploda. ACE-inhibitori: displazija bubrega. Alkohol: srčane greške, mikrocefalija, karakterističan izgled lica. Klorokin: gluhoća. Dietilstibestrol: malformacije uterusa, adenokarcinom rodnice. Litij: srčane greške. Fenitoin: srčane greške, rascjep nepca, hipoplazija prstiju. Streptomycin: gluhoća. Tetraciklin: hipoplazija zubne cakline. Talidomid: fokomelija, srčane greške, anomalija uha. Varfarin: hipoplazija nosa, točkaste epifize. Valproična kiselina: defekti neuralne cijevi, defekti udova.

107. Fetusni hidatoinski sindrom. Vidljive su tipične dismorfne crte: grube crte lica, hipertelorizam, epikantus, strabizam, udubljen korijen nosa, kratak nos sa širim vrškom, visoko nepce, posteriorno rotirane uške, tanja gornja usna, hipoplazija noktiju i falangi.

108. Koja oštećenja ploda mogu uzrokovati antiepileptici? Veće kongenitalne malformacije javljaju se 2-5x > općoj populaciji, a minor anomalije nalazimo u 30-40 % djece majki s epilepsijom. Posljedice antiepileptika su minor anomalije,

dismorfične crte, zastoju u radu, razvojno/intelektualno zaostajanje, apstinencijski sindrom/depresija (skup simptoma koji se javljaju nakon prestanka uzimanja sredstava koji izazivaju ovisnost).

109. Fetalni alkoholni sindrom. Djeca rođena od majki koje su trajno uzimale veće količine alkohola u trudnoći pokazuju sklonost određenom stupnju mikrocefalije, osobit izgled lica s kratkim očnim rasporcima i dugim glatkim filtrom, također pokazuju razvojno zaostajanje, hiperaktivnost, impulzivnost, infatilnost i nespretnost, dismorfične crte, smetnje sluha i vida, od malformacija češće se nalazi dislokacija kuka te srčana mana. ILI: Zamijećeno da alkoholizam majke utječe na razvoj ploda. Izložena djeca mogu imati punu kliničku sliku koja uključuje prenatalni i postnatalni zastoju u rastu, mikrocefaliju, razvojne smetnje te tipične dismorfične crte. Iste dvije navedene malformacije. Smetnje sluha i vida. Smetnje učenja i koncentracije uz ispodprosječni intelektualni razvoj. U ponašanju su prisutni hiperaktivnost, impulzivnost i infatilnost.

110. Metabolički poremećaji trudnice koji mogu uzrokovati oštećenje ploda.

Hipertireoza - pitanje 112. ;

Hipotireoza - pitanje 112. ;

Fenilketonurija - ukoliko je majka oboljela, a nije na odgovarajućoj dijeti, toksični metaboliti mogu oštetiti plod što se očituje: zastoju u radu, mikrocefalijom i drugim malformacijama, npr. srčane mane i malformacije kralježnice; Šećerna bolest – pitanje 111.

111. Utjecaj šećerne bolesti majke na razvoj ploda. Komplikacija je u oko 4% trudnoća, kod djece majki sa šećernom bolesti nalazimo 5-10% slučajeva kongenitalne malformacije (3-5x > normalna populacija). Malformacije: srčane mane (hipoplastično lijevo srce, koarktacija aorte, otvoren duktus arteriozus i stenoza pulmonalne arterije), malformaciju središnjeg ž.s., sindrom kaudalne regresije (1% slučajeva), sindrom pojačanog rasta koji uključuje i hipertrofičnu kardiomiopatiju. **112.**

Hipo- i Hiper- Tiroza majke i trudnoća. Hipertireoza je komplikacija u oko 0.2% trudnoća, povezana je s većim brojem spontanih pobačaja, eklampsijom s većom perinatalnom smrtnosti,

prematurnošću, niskom porodom masom. Glavni rizik za dijete je tireotoksikoza koja se očituje poremećajima srčanog ritma, povraćanjem, iritacijom i visokom stopom smrtnosti. Hipotireoza djeluje nepovoljno na razvoj mozga ploda.

113. Intrauterine infekcije koje mogu oštetiti plod. Infekcije majke koje mogu štetiti razvoju ploda uključuju virusne, bakterijske, parazitarne uzročnike. One mogu uzrokovati pobačaj, mrtvorodenje, kongenitalne malformacije, prijevremeni porod ili akutnu novorođenačku infekciju. Intrauterine infekcije uključuju razvoj šećerne bolesti, bolesti štitnjače, gluhoću (rubeola), cirozu jetre i hepatocelularni karcinom, maligne bolesti te smetnje vida. Za učinak infekcije presudno je vrijeme zaraze.

114. Ionizirajuće zračenje i njegov utjecaj na razvoj ploda. Učinak zračenja je dvojak. S jedne strane riječ je o mutagenom djelovanju koje oštećuje zametne stanice, a s druge o teratogenom djelovanju na zametak u razvoju. Zračenje u dijagnostičke svrhe ne predstavlja veći rizik za potomstvo. Ukoliko je osoba izložena većim dozama zračenja, a dođe do neplanirane trudnoće, treba preporučiti amniocentezu, zbog većeg rizika nastanka kromosomskih aberacija. Ukoliko je zračena regija spolnih žlijezda, obično slijedi određeno razdoblje neplodnosti, no ono nije pravilo i treba o tome voditi računa. Ukoliko je prošlo više godina i mjeseci od zračenja, rizik za pojavu kromosomskih aberacija nije velik, ali teoretski je nešto povećan za genske mutacije. Jajne stanice zene posebno su osjetljive oko vremena oplodnje. Dijagnostičko zračenje tijekom trudnoće treba izbjegavati, no ono ne predstavlja neki poseban rizik za plod jer je riječ o manjim dozama. Kod visokih doza javljaju se, proporcionalno dozi, mikrocefalija i mentalna retardacija te treba razmotriti opciju prekida trudnoće.

115. Metode prevencije u genetici. Prevencija genetičkih bolesti obuhvaća genetičko savjetovanje (informiranje), genetiku reprodukcije, prenatalnu dijagnozu i genetički probir. Genetičko savjetovanje je proces tijekom kojeg bolesnici i njihove obitelji dobivaju informacije o naravi bolesti, kliničkom tijeku, riziku pojavljivanja ili prijenosa na potomstvo kao i načinu na koji se bolest može ublažiti, izlječiti ili spriječiti. Genetičko savjetovanje obuhvaća nekoliko vidova: dijagnostički, procjenu rizika, dati sve informacije obitelji. Genetičku informaciju daje liječnik koji je za to posebno educiran, pri čemu izlaganje treba biti informativno a ne sugestivno.

116. Metode prenatalne dijagnoze. Najveći doprinos prevenciji teških nasljednih bolesti je razvoj tehnika koje omogućuju dijagnozu genetičkih poremećaja prije poroda. S obzirom da prenatalna dijagnoza podrazumijeva složene i nerijetko skupe postupke te da nije bez rizika za plod, da bismo se odlučili na zahvat treba postojati izvjestan rizik za pojavu poremećaja kod djeteta, bolest mora biti neizlječiva i teška, a mora i postojati odgovarajući dijagnostički test. Prenat. dijagnostika nasljednih poremećaja obuhvaća širok spektar pretraga kao što su ultrazvučni probir trudnoće, pregled koji bi isključio infekcije i druge bolesti majke, probir biljega iz krvi majke, amniocenteza, biokemijska analiza plodove vode, itd. + koja je svrha pretrage, mogućnosti i ograničenja, šanse da neće uspjeti, itd.

117. Rana amniocenteza.

Amniocenteza podrazumijeva aspiraciju 10-20 ml plodove vode (amnijske tekućine) kroz trbušnu stijenu pod nadzorom ultrazvuka. Uzorak plodove vode se centrifugira kako bi se fetalne stanice odvojile od amnijske tekućine. Ovo se može rabiti za prenatalnu dijagnozu oštećenja neuralne cijevi mjerenjem alfa-fetoproteina. Stanični se talog resuspendira u mediju obogaćenom fetalnim serumom koji stimulira rast stanica. Mali broj stanica plodove vode je varijabilan i dobro raste. Nakon prosječno 14 dana rasta tih stanica njihov broj je dovoljan za analizu kromosoma i DNA.

118. Tehnika korion frondozuma.

Tehnika korion frondozuma (biopsija korionskih rasica) - omogućuje prenatalnu dijagnostiku u prvom tromjesečju trudnoće. Ovaj zahvat obično se izvodi između 11. i 12. tjedna gestacije pod kontrolom ultrazvuka aspirirajući tkivo korionskih resica. Analiza kromosoma korionskih resica može se izvoditi izravnom metodom, analizirajući metafazne kromosome u stanicama koje se u tom trenutku dijele ili nakon njihove dugotrajne kultivacije. Izravna analiza kromosoma korionskih resica omogućuje dobivanje preliminarnog nalaza unutar 24 sata.

119. Što je genetsko savjetovanje i što sve mora obuhvaćati? To je proces tijekom kojeg bolesnici i njihove obitelji dobivaju informacije o naravi bolesti, kliničkom tijeku, riziku ponavljanja ili prijenosa na potomstvo, kao i o načinu na koji se bolest može ublažiti, izliječiti ili spriječiti. Genetsko savjetovanje obuhvaća shvaćanje medicinskih činjenica, uključujući dijagnozu, vjerojatni tijek bolesti i mogućnosti liječenja, način na koji nasljedstvo utječe na razvoj bolesti kao i rizik od ponovnog pojavljivanja kod određenih osoba u obitelji, itd.

120. Tko daje, a tko traži genetičku informaciju te što se sve mora saznati tijekom gen.inform.?

Genetičku informaciju daje liječnik (medicinski genetičar), timski rad (obiteljski liječnik, liječnik koji je uputio bolesnika). Tijekom genetičkog informiranja moramo saznati veličinu rizika ponavljanja bolesti, težinu bolesti za bolesnika i njegovu obitelj, mogućnosti modifikacije rizika ili težine bolesti i anticipaciju budućeg razvoja. Osoba koja traži genetički savjet naziva se konzultand. Tijekom procesa genetičkog savjetovanja savjetodavac mora osigurati da konzultand dobije informaciju.

121. Faze genetičkog informiranja i osnovni postulati. Bolesnik ima pravo na pošteno i potpuno objašnjenje prije negoli se podvrgne bilo kakvoj proceduri ili testiranju. Informacija treba sadržavati detalje o vrsti bolesti, načinu nasljeđivanja, tijeku, prognozi za zdravlje i život, kao i mogućnostima liječenja i prevencije. Uključuje i suočavanje sa činjenicama, razumijevanje, prihvaćanje, dodatna objašnjenja, psihologijska pomoć, donošenje odluka, daljnje praćenje probanda i drugih rizičnih ili oboljelih članova obitelji, idućih trudnoća itd. Osnovni postulati sadrže dobrovoljnost pristupa genetičkom informiranju, sloboda za biti neinformiran i samostalno donošenje odluka na temelju dobre informacije.

122. Neinvazivne metode prenatalne dijagnoze. To su metode koje ne diraju plod, plodove ovojnice i uteruse. To su ultrazvuk, rendgen, MRI, pretrage majčine krvi. Ultrazvuk može biti transvaginalni (prvo tromjesečje) i transabdominalni. Provodi se dva puta tijekom trudnoće.

123. Invazivne metode prenatalne dijagnoze. Amniocenteza, biopsija korionskih resica, kordocenteza i fetoskopija.

124. Marker kromosomi. Teška situacija koju čini nalaz maloga prekobrojnog kromosoma nazvanog markerskim kromosomom. Riječ je o malom kromosomskom fragmentu specifičnog podrijetla koji nije moguće odrediti klasičnim citogenetičkim metodama. Ako je markerski kromosom prisutan u kariotipu jednog od roditelja, tada je malo vjerojatno da će on biti od značenja za razvoj djeteta. S druge strane, ako je markerski kromosom nastao de novo, onda može doći do abnormalnosti fenotipa ploda s vjerojatnošću od 15%.

125. Eukromatin i heterokromatin te kako ga dijelimo. Eukromatin: transkripcijski aktivan kromatin. 1. Konstitutivni heterokromatin: centromerni, satelitna –dna; 2. Interkalarni heterokromatin: smješten duž krakova kromosoma; 3. Fakultativni heterokromatin: inaktivirani kromosom X, spolni kromatin, Barr-ovo tjelešće.