Rijetke bolesti i genetičke promjene u dječjoj dobi

Sturko, Lidija

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:383402

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
Studij medicine

Lidija Sturko

RIJETKE BOLESTI I GENETIČKE PROMJENE U DJEČJOJ DOBI

Diplomski rad

Osijek, 2016.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
Studij medicine

Lidija Sturko

RIJETKE BOLESTI I GENETIČKE PROMJENE U DJEČJOJ DOBI

Diplomski rad

Osijek, 2016.

Rad je ostvaren u: Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za pedijatriju, Odjel za genetiku i bolesti metabolizma
Mentorica: doc. prim. dr. sc. Silvija Pušeljić, dr. med
Rad ima 30 listova i 4 tablice.

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. prim. dr. sc. Silviji Pušeljić, dr. med. na predloženoj temi, konstruktivnim savjetima te velikoj pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Kromosomske anomalije i genopatije 1
1.2. Nasljedne metaboličke bolesti 2
2. CILJEVI 6
3. ISPITANICI I METODE 7
3.1. Ustroj studije 7
3.2. Ispitanici 7
3.3. Metode 7
3.4. Statističke metode 10
4. REZULTATI 11
5. RASPRAVA 15
6. ZAKLJUČAK 18
7. SAŽETAK 19
8. SUMMARY 21
9. LITERATURA 23
10. ŽIVOTOPIS 25

1. UVOD

Rijetke su bolesti kromosomske anomalije i genopatije koje se javljaju na manje od 1 osobe na 5000 stanovnika. Bolesti koje su rijetke u jednom geografskom području, ne moraju biti rijetke u nekom drugom geografskom području. Problematika je tih bolesti upravo ta što se svaka od njih pojedinačno ne javlja često, ali zajedno čine veliku skupinu, što znači da je broj pojedinaca oboljelih od tih bolesti značajan. Prvi se simptomi često javljaju već u dječjoj dobi i variraju od jasno izraženih do suptilnih, kod kojih može proći dugo vremena prije nego što se pacijentu postavi prava dijagnoza. Rijetke su bolesti najčešće kronične, degenerativne i smrtonosne, zbog čega je oboljelima značajno smanjena kvaliteta života, pogotovo jer su ovisni o tuđoj pomoći. Čest je slučaj da se takve bolesti kasno dijagnosticiraju, upravo zbog svoje rijetkosti (1, 2).

Poznavanje kliničke slike najčešćih rijetkih bolesti omogućuje liječnicima opće obiteljske medicine, ali i liječnicima drugih specijalizacija da posumnjaju na neku metaboličku bolest ili genetsku promjenu te upute pacijenta na genetičko savjetovanje (3). Time se ujedno može spriječiti i nepotrebno slanje pacijenta na pretrage koje ne objašnjavaju simptome, nego samo nepotrebno troše vrijeme pacijenta, povećavaju njegovo nezadovoljstvo uz već ionako prisutnu bolest te stvaraju nepotreban trošak za zdravstvo.

1.1. Kromosomske anomalije i genopatije

Kromosomske su anomalije odstupanja u broju ili strukturi kromosoma i bolesti ili poremećaji koji zbog toga nastaju (2). One mogu biti brojčane ili strukturne.

Brojčane abnormalnosti uključuju gubitak ili dobitak jednog ili više kromosoma – aneuploidija, kao i dodatak cijelog jednog ili više haploidnih kompleta kromosoma – poliploidije. (4).

Strukturne abnormalnosti nastaju zbog lomova kromosoma i povezivanja s drugim dijelovima kromosoma u drugačijoj konfiguraciji. Tu se ubrajaju translokacije, delecije, insercije, inverzije i prstenasti kromosom.

Genopatije su nasljedne bolesti u kojima su broj i morfološka struktura kromosoma normalni, a bolest potječe od promjene, tj. mutacije jednog ili više gena. Genopatije se mogu uvjetno podijeliti na monogenski nasljedne bolesti, koje su nastale zbog mutacije jednoga gena, i poligenski nasljedne bolesti, koje nastaju zbog mutacije više gena.

Monogenske nasljedne bolesti nasljeđuju se po Mendelovim zakonima. Neke od njih toliko ometaju životne funkcije djeteta da ono doživi samo nekoliko dana ili tjedana. Druge se očituju različitim tegobama kao dugotrajne teške doživotne kronične bolesti koje ometaju tjelesni, motorički i mentalni razvoj. Treće se očituju tek u kasnoj odrasloj dobi.

Poligenski nasljedna bolest nastaje zbrajanjem učinka genskih mutacija i pritom se pretpostavlja da svaki od gena ima malen učinak koji nije sam za sebe dovoljno snažan da se očituje u fenotipu, ali ako je kumuliran s učinkom nekoliko drugih gena može dovesti do kliničke ekspresije fenotipa. Kod većine poligenskih bolesti važnu ulogu imaju i okolišni čimbenici (4).

1.2. Nasljedne metaboličke bolesti

Nasljedne metaboličke bolesti ubrajaju se u skupinu monogenetski nasljednih bolesti i nasljeđuju se većinom prema Mendelovim pravilima nasljeđivanja. Većina ih se nasljeđuje autosomno recesivno ili X-vezano recesivno, a samo ih je nekoliko autosomno dominantnih. To je zato što je manjkavi protein u većini slučajeva difuzibilan enzim i obično postoji dovoljna rezidualna aktivnost u heterozigotnom obliku da radi normalno u većini situacija. Vrlo malen broj metaboličkih bolesti nasljeđuje se mitohondrijskim načinom nasljeđivanja (2, 4).

Gledano patofiziološki, metabolička bolest je ona bolest kod koje postoji neki metabolički, odnosno biokemijski poremećaj. Mutacije gena rezultiraju promjenom strukture ili nedovoljnom sintezom genetskog produkta. Zbog neodgovarajuće funkcije tog proteina nastaju biokemijski poremećaji koji dovode do razvoja kliničke slike. Sve razine na kojima je moguć nastanak odstupanja bitne su ne samo za razumijevanje kliničke slike već i kao mogući ciljevi terapijskog postupka (2).

Poznato je više od 200 prirođenih metaboličkih pogrešaka koje se mogu svrstati prema metabolitu, metaboličkom putu, funkciji enzima ili staničnoj organeli koju zahvaćaju. Prema tome u nasljedne metaboličke bolesti ubrajaju se: poremećaji metabolizma aminokiselina, poremećaji ciklusa ureje, poremećaji metabolizma ugljikohidrata, poremećaji metabolizma steroida, poremećaji metabolizma lipida, lizosomske bolesti nakupljanja, poremećaji metabolizma purina i pirimidina, poremećaji metabolizma porfirina, organske acidurije, poremećaji metabolizma bakra, peroksisomski poremećaji te poremećaji koji zahvaćaju funkciju mitohondrija (4).

1. Uvod

Klinička slika i vrijeme početka bolesti uvelike se razlikuju za pojedinu metaboličku bolest. Bolesti koje zahvaćaju glavne metaboličke puteve prezentiraju se u vrlo ranoj dobi kliničkom slikom akutne metaboličke bolesti (npr. poremećaji ciklusa ureje ili organske acidurije). Druge pak bolesti imaju sporiji tijek te kod njih u kliničkoj slici dolazi do postepenog razvoja organomegalije (npr. Gaucherova bolest) ili neuroloških poremećaja (npr. fenilketonurija). Ima i bolesti kod kojih poremećaj metabolizma ne uzrokuje značajnije kliničke simptome (npr. iminoglicinurija ili pentozurija) (5, 2).

Često klinički simptomi mogu ukazivati na određenu prirođenu pogrešku metabolizma i obično ti simptomi izravno su povezani sa zahvaćenim metaboličkim putem. Tako kod poremećaja aminokiselina ili organskih kiselina može se javiti klinička slika akutne metaboličke bolesti sa odbijanjem hrane, letargijom, a kasnije encefalopatijom, komom te, ukoliko se ne prepozna i ne liječi na vrijeme, može završiti letalnim ishodom. Laboratorijski nalazi otkrivaju metaboličku acidozu, često uz hiperamonijemiju, koja je otporna na uobičajeno liječenje. Često se primijete i neobični mirisi. Kod pacijenata s poremećajem ciklusa ureje u novorođenačkom periodu često se može razviti akutno neurološko pogoršanje. Kod bolesnika s poremećajem oksidacije masnih kiselina ili poremećajem metabolizma ugljikohidrata, ukoliko dođe do razdoblja gladovanja ili smanjenog unosa ugljikohidrata, doći će do razvoja kliničke slike koja je obilježena letargijom, encefalopatijom i hipoglikemijom. Kod takvih bolesnika često je prisutna i hepatomegalija i hipotonija. Poremećaji funkcije mitohondrija često se klinički očituju laktacidozom, kardiomiopatijom, miopatijama te drugim neurološkim simptomima. Lizosomske su bolesti nakupljanja karakterizirane progresivnom hepatomegalijom, splenomegalijom, smanjenjem motoričkih funkcija, niskim rastom te grubim crtama lica. Pacijenti s poremećajem funkcije peroksisoma često imaju dizmorfni fenotip te neurološke poremećaje.

Na metabolički poremećaj mogu ukazati i podaci iz anamneze kao što su cikličko povraćanje i letargija, posebno ukoliko su povezani s unosom proteina ili određenih ugljikohidrata. Podaci iz obiteljske anamneze mogu otkriti postoje li u obitelji osobe sa sličnom kliničkom slikom ili nerazjašnjene rane smrti djece u obitelji (5).

U dijagnostici nasljednih metaboličkih bolesti bitno je poznavanje indikacija za pretrage koje služe u otkrivanju nasljednih metaboličkih bolesti. To je važno kako bi se omogućilo što ranije otkrivanje metaboličkih bolesti, što je preduvjet njihovog uspješnog liječenja.

Orijentacijski testovi u urinu mogu biti dobar dijagnostički smjerokaz. Prednost im je što se mogu izvoditi i u slabije opremljenim laboratorijima, a češći nedostatak nedovoljna osjetljivost i specifičnost (6).

Aminokiseline se mjere u sve djece koja su u metaboličkoj krizi, a posebno ako imaju hiperamonijemiju, u djece s temeljitom sumnjom na mitohondriopatiju, u sve djece u koje je zbog nasljedne metaboličke bolesti uvedena dijeta s ograničenom količinom proteina, u djece u koje se sumnja na pojedine aminoacidopatije, u djece s nekontroliranom epilepsijom usporedno s njihovim mjerenjem u likvoru radi isključenja neketotične hiperglicinemije (7).

Mjerenje ukupnog homocisteina izvodi se pri sumnji na poremećaje metabolizma vitamina B12 ili njegov manjak, pri sumnji na manjak folne kiseline, klasičnu homocistinuriju ili poremećaje remetilacije homocisteina (7, 8, 9).

Mjerenje orotske kiseline u alopurinolskom testu indicirano je pri sumnji na blage oblike manjka ornitin transkarbamilaze i u otkrivanju prenositelja iste bolesti.

Organske kiseline uglavnom analiziramo u slučajnom uzorku urina. Riječ je o vrlo informativnoj pretrazi kojom se mogu prepoznati mnogi poremećaji u metabolizmu aminokiselina, ugljikohidrata, masnih kiselina, neurotransmitera, purina i pirimidina, biosintezi kolesterola, metaboliti mnogih lijekova, a ponekad također i otrovi (6).

Pretrage galaktoza u serumu i urinu treba napraviti u svakog djeteta s nejasnom bolešću jetre u koje su prisutni hepatocelularno oštećenje ili poremećaj sintetske funkcije jetre, bez obzira na rezultat testa reduktivnih supstanci u urinu (10).

Karnitin bez posebnog razloga nema smisla mjeriti u urinu. Iznimke su nerazjašnjena sumnja na gubljenje kroz bubrežne tubule u okviru Fanconijevog sindroma i sumnja na manjak karnitinskog nosača. Za te indikacije potrebno je najprije dokazati nisku koncentraciju u plazmi (11).

Metilketone je opravdano mjeriti kad se sumnja na stanja s hiperketonemijom i hipoketonemijom. Osim u kriznim stanjima ova mjerenja rade se uvijek i na kraju testa gladovanja. Mjerenje slobodnih masnih kiselina bez metilketona je besmisleno (8, 11, 12).

Indikacije za analizu mukopolisaharida su simptomi koji u cjelini moraju pokazivati progresivni tijek, a uključuju grube crte lica, kontrakture zglobova, promjene na kostima (kifozu, skoliozu i druga krivljenja kostiju), mentalnu retardaciju, hipertrihozu, hepatosplenomegaliju, suženje i česte infekcije gornjih dišnih putova, zamućenje rožnice, oslabljen sluh, umbilikalnu i preponske kile, promjene na srčanim zaliscima u različitim kombinacijama (6).

Za oligosaharide indikacije za analizu su slične kao u mukopolisaharidoza, ali simptomi mogu postojati već pri rođenju. Hitotriozidaza je enzim čija aktivnost može biti povišena kod nekoliko lizosomskih bolesti (ponajprije Gaucherova bolest, ali i Niemann-Pickove bolesti), pa ga ima opravdanja mjeriti u bolesnika s progresivnom bolešću koja se očituje povećanjem jetre ili slezene, eventualno u kombinaciji s nejasnim neurološkim simptomima, trombocitopenijom ili promjenama na kostima.

Masne kiseline vrlo dugog lanca mjere se u plazmi pri sumnji na adrenoleukodistrofiju i sve peroksisomske bolesti u kojih je poremećena biogeneza ovih organela (Zellwegerov sindrom i slične bolesti).

Mjerenje fitanske kiseline je indicirano kao dodatna pretraga kod djece s dokazanim peroksisomskim bolestima ili pri sumnji na klasičnu Refsumovu bolest.

Mjerenje aktivnosti biotinidaze u svrhu detekcije njegovog prirođenog manjka opravdano je u hipotonične i letargične djece koja uz to imaju konvulzije, najčešće mioklonog tipa (6).

Glukozu treba mjeriti u sve novorođenčadi. U zdravih ju je preporučljivo provjeriti bar jednom prije prvog obroka. U rizičnih to treba činiti mnogo češće. U djece nakon novorođenačke dobi indikacija je bilo koji simptom hipoglikemije ili poznata bolest udružena s hipoglikemijom (13).

Amonijak treba izmjeriti u svake osobe s nejasnim neurološkim simptomima (uključujući i smetnje ponašanja) ili nejasnim nepodnošenjem hrane, povraćanjem, nenapredovanjem u težini i sličnim simptomima. Navedeno također treba napraviti u sve djece s težom bolešću jetre ili stanjima za koja se zna da su udružena s hiperamonijemijom.

Indikacije za mjerenje laktata su sva stanja u kojima postoji sumnja na navedene bolesti, posebno one koje se ne mogu dokazati drugim metodama. Grubo bi se moglo pojednostaviti da su to sve nejasne hipoglikemije, nejasna hepatomegalija, nejasna neurološka simptomatologija i nerazjašnjena metabolička acidoza.

Ketonska tijela su povišena u brojnim stanjima. Obuhvaćaju intoksikacije (alkohol, salicilati), endokrine poremećaje (šećerna bolest, adrenokortikalna insuficijencija, manjak hormona rasta), nasljedne metaboličke bolesti (organske acidurije, mitohondriopatije, poremećaji glukoneogeneze, glikogenoze, poremećaji ketolize) i slabije definirana, ali relativno česta stanja kao što su ketotična hipoglikemija ili acetonemičko povraćanje. Za prepoznavanje uzroka prekomjerne ketoze neophodno je brižljivo procijeniti anamnezu (posebno pojedinosti prehrane), kliničku sliku i rezultate osnovnih laboratorijskih pretraga (13).

2. CILJEVI

Ciljevi ovog rada su:

- analizirati pojavnost rijetkih genetičkih i metaboličkih bolesti te kromosomopatija tijekom 10 godina (2005. – 2015.) na Klinici za pedijatriju KBC-a Osijek,
- utvrditi moguće čimbenike rizika za nastanak rijetkih bolesti,
- ispitati i utvrditi kvalitetu nadzora nad trudnoćom kod majki čija su djeca oboljela od rijetkih bolesti te
- ispitati i utvrditi vitalnost djece u prva 72 sata, njihov psihomotorni razvoj te imaju li pridruženih bolesti.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Ovo retrospektivno istraživanje izrađeno je na Odjelu za genetiku i bolesti metabolizma, Klinike za pedijatriju, Kliničkog bolničkog centra Osijek, uz suglasnost predstojnice Klinike i odobrenje Etičkog povjerenstva za istraživanja Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinskog fakulteta Osijek.

3.2. Ispitanici

Istraživanjem su obuhvaćeni pacijenti dječje dobi koji su bili liječeni na Odjelu za genetiku i bolesti metabolizma, Klinike za pedijatriju, KBC-a Osijek od 2005. do 2015. godine.

U istraživanje je uključeno 106 ispitanika obaju spolova. Kriteriji za uključivanje ispitanika u istraživanje jesu postavljena i potvrđena dijagnoza rijetke kromosomopatije ili genopatije te dječja dob ispitanika.

Iz ispitivanja su isključene prirođene srčane greške kao izolirani poremećaj.

3.3. Metode

Retrospektivno je analizirana medicinska dokumentacija Odjela za genetiku i bolesti metabolizma, Klinike za pedijatriju, KBC-a Osijek, s ciljem izdvajanja interesne skupine, odnosno sve djece s dijagnozom rijetkih kromosomopatija ili genopatija od 2005. do 2015. godine.

Prikupljeni su i analizirani podatci o dobi i spolu djece pri prvom dolasku, rodnoj masi, Apgar *scoreu*, vitalnost djeteta u prva 72 sata, psihomotornom razvoju, kvocijentu razvoja, fenotipu te postoje li druge pridružene bolesti.

Tjelesna težina donošenog novorođenčeta u prosjeku iznosi 3400 grama. Dječaci su u prosjeku za 100 do 150 g teži od djevojčica. Oko 90% djece ima težinu pri rođenju u rasponu između 2500 i 4100 grama. Za brzu procjenu vitalnosti novorođenčeta pokazalo se praktičnim određivanje indeksa vitalnosti jednostavnom metodom bodovanja po Apgarovoj. Gledaju se i ocjenjuju s 2,1 ili 0 bodova: boja kože kao mjerilo oksigenacije i periferne cirkulacije, disanje, frekvencija i kakvoća pulsa odnosno frekvencija srca, tonus muskulature i refleksna

podražljivost na podražaj nosa pri aspiraciji. Dobiveni bodovi se zbroje tako da ukupni broj bodova može biti između 10 (optimalno vitalno novorođenče) i 0 (teško deprimirano novorođenče). Djeca koja u prvoj ili petoj minuti imaju 8-10 bodova ne trebaju nikakvih posebnih mjera oživljavanja. Djeca s 4-7 bodova označuju se kao umjereno, a djeca s 3 boda ili manje kao teško deprimiranih vitalnih funkcija (2).

Umna zaostalost oznaka je za subnormalno intelektualno funkcioniranje koje se očituje u razvojnoj dobi. Postoje razni stupnjevi umne zaostalosti: granični, blaži, umjereni, teški i duboki. Stupanj umne zaostalosti izražava se brojčano, kvocijentom razvoja odnosno inteligencije koji služi za razvrstavanje umno zaostalog djeteta u jednu od navedenih kategorija. Kvocijent razvoja jest omjer između takozvane mentalne dobi djeteta i njegove kalendarske dobi. Izračunava se na temelju rezultata psihologijskog ispitivanja u kojem ispitanik mora riješiti određeni niz zadaća. Ako se mentalna i kalendarska dob podudaraju, dijete ima kvocijent 1,0. Djeca koju ubrajamo u graničnu skupinu imaju kvocijent od 0,70 do 0,89. Otkrivaju se u kasnijoj dobi, najčešće u školi i mogu imati poteškoće u svladavanju gradiva. Blaže umno zaostala djeca su ona s kvocijentom od 0,50 do 0,69. To su fizički i motorički neometena djeca. Otkriju se u dječjem vrtiću i uz optimalne uvjete ona mogu naučiti čitati i pisati i izvoditi jednostavne računske operacije. Umjereno umno zaostala djeca su ona s kvocijentom inteligencije od 0.35 do 0.49. U pravilu nisu sposobna za školovanje, ali mogu naučiti zbrajati, mogu se samostalno kretati poznatim putevima u gradu, izvoditi jednostavne dnevne rutinske poslove kao umivanje, obavljanje nužde, pomaganje u jednostavnim poslovima u kući. Većina se ne može zaposliti ni u jednostavnim poslovima. Teško umno zaostala djeca imaju kvocijent od 0,20 do 0,34. Duboko umno zaostala djeca su ona s kvocijentom manjim od 0,20. Ova su djeca uz umno zaostajanje često ometena i u fizičkom razvoju i motoričkim sposobnostima te traže stalan nadzor i skrb (2).

Podatci su prikupljeni i o obiteljskoj anamnezi i osnovnim obilježjima roditelja (dob oca i majke pri začeću, stručna sprema roditelja, konsangvinitet, broj spontanih pobačaja majke).

Životna dob majke smatra se dokazanim čimbenikom rizika u etiologiji kromosomopatija i genopatija te žene koje zatrudne poslije 35. godine života imaju statistički oko 15 puta veću šansu da rode dijete s kromosomskim anomalijama u odnosu na žene koje zatrudne prije te dobi. Također, za neke bolesti kao rizični čimbenik navodi se starija životna dob oca (2).

3. Ispitanici i metode

Konsangvinitet označuje odnos između dvaju krvnih srodnika koji imaju bar jednog zajedničkog pretka koji nije udaljeniji od prapradjeda. Mnoga su ispitivanja pokazala da je među potomcima konsangvinih brakova povećana učestalost prirođenih malformacija i drugih poremećaja. Što je recesivni poremećaj rjeđi, to je veća učestalost konsangviniteta među roditeljima oboljelih osoba.Većina tog porasta pobola i smrtnosti pripisuje se homozigotnosti za autosomno recesivne poremećaje Na temelju ispitivanja djece rođene od roditelja koji su u krvnom srodstvu procijenjeno je da prosječan čovjek nosi jedan do dva gena za štetne autosomno recesivne poremećaje, uz nekoliko mutacija za stanja koja uzrokuju smrt prije rođenja. Vjerojatnost da će dijete prvih rođaka biti homozigotno za zajedničke štetne mutacije njihovih djedova bit će 1 prema 64. Nasuprot tomu, postojanje autosomno recesivne bolesti u obitelji može nositi relativno visok rizik da će konsangvini par imati zahvaćeno dijete. Rizik abnormalnosti u potomaka rođaka prvog stupnja (brat i sestra ili roditelj i dijete) iznosi 50 %, u potomaka rođaka drugog stupnja (ujak i nećakinja ili bratić i sestrična) 5 - 10 %, a u potomaka rođaka trećeg stupnja (prvi rođaci) iznosi 3-5 % (4, 14).

Analizirani su i prikupljeni podaci iz medicinske dokumentacije Odjela za genetiku i metabolizam, Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek o nadzoru trudnoće majke (bolestima majke u trudnoći, lijekovima koje je uzimala tijekom trudnoće, trajanju gestacije) iz medicinske dokumentacije Odjela za genetiku i metabolizam, Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek.

Gestacijska se dob novorođenčeta računa od prvog dana posljednje menstruacije. Prema općeprihvaćenom dogovoru normalno trajanje gestacije je 40 tjedana ili 280 dana s varijacijskom širinom od ukupno 5 tjedana. Svako novorođenče koje je nošeno od punih 37 tjedana (259 dana) do puna 42 tjedna (294 dana) obilježava se kao rođeno na tremin ili donošeno novorođenče. Svako novorođenče rođeno prije tog roka je nedonošeno. Razvrstavanje prema gestacijskoj dobi i tjelesnoj težini korisno je za prognozu morbiditeta i moraliteta i za rano identificiranje novorođenčadi u koje se mogu očekivati komplikacije (2).

Prikupljeni su i analizirani nalazi dijagnostičkih pretraga važnih u postavljaju i potvrđivanju dijagnoze bolesti (EEG, MRI, kariogram, FISH, FRAXA, DNA analiza mutacije gena).

3.4. Statističke metode

Prikupljeni podatci uneseni su u Excel tablicu Microsoft Office 2011 iz koje su prenijeti u program SPSS 16.0 (SPSS inc, Chicago, Il,SAD). Nakon statističke obrade podatci su prikazani tablično. Deskriptivno su nominalni podatci iskazani apsolutnim i relativnim frekvencijama, a numerički podatci zbog malog uzorka i nepostojanja normalne distribucije medijanom, prvom (25 %) i trećom (75 %) kvartilom. Normalnost distribucije ispitana je pomoću Kolmogorov-Smirnovljevog testa. Razlike među kategorijskim varijablama ispitane su pomoću χ^2 testa, Fisherovog egzaktnog i binomialnog testa. Kod usporedbe numeričkih varijabli koristio se Mann- Whitneyjev U test. Vrijednosti dobivene u statističkoj analizi smatraju se značajnima ako su u području rizika manjem od 5 % ($P \leq 0,05$). Sve su P vrijednosti dvostrane.

4. REZULTATI

Na Odjelu za genetiku i bolesti metabolizma Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek od 2005. do 2015. godine dijagnosticirane su i dokazane rijetke kromosomopatije i genopatije kod 106 pacijenata dječje dobi.

Među pacijentima bilo je 52,83 % (N = 56) muške i 40,17 % (N = 50) ženske djece s dijagnosticiranim i dokazanim rijetkim kromosomopatijama ili genopatijama, no nema statistički značajne razlike (p = 0,627) u pojavnosti tih bolesti s obzirom na spol. Medijan dobi u vrijeme postavljanja dijagnoze iznosio je 2 godine s medijanom rodne mase 3290 grama. Značajne razlike nije bilo ni u APGAR-u, gdje vidimo da je medijan iznosio 10. U prva 72 sata nakon poroda 36 od 40 djece (p < 0,001) trebalo je pojačan nadzor. Psihomotorni razvoj odstupao je kod 61,64 % djece (p = 0,06), a samo je 32,43 % (N = 12) djece imalo uredan kvocijent razvoja. Graničan nalaz testa inteligencije je imalo 10,81 % djece, laku mentalnu retardaciju 11,16 % djece, a tešku mentalnu retardaciju 32,43 % djece, p = 0,202. Fenotip je odstupao u 69,57 % djece (p < 0,001). (Tablica 1.)
Pridružene bolesti uz kliničku sliku osnovne bolesti imalo je 23 djece.

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika

		n (%)	p
Spol	M	56 (52,83 %)	0,627*
	Ž	50 (47,17 %)	
Dob pri dijagnozi		2g (1 mj – 9 g)	
Rodna masa (g)		3290 (2630 – 3750)	
Apgar		10 (10 – 10)	
Vitalnost	Pojačan nadzor	36 (90 %)	< 0,001*
	Uredno	4 (10 %)	
Psihomotorni razvoj	Odstupa	45 (61,64 %)	0,06*
	Uredan	28 (38,36 %)	
Kvocijent razvoja	Uredan	12 (32,43 %)	0,202†
	Graničan	4 (10,81 %)	
	Laka mentalna retardacija	9 (24,32 %)	
	Teška mentalna retardacija	12 (32,43 %)	
Fenotip	Normalan	28 (30,44 %)	< 0,001†
	Odstupa	64 (69,57 %)	

*Binomialni test, †X2 test,

4. Rezultati

Analizirana su i osnovna obilježja roditelja i obiteljska anamneza. Statistički značajna razlika pronađena je u dobi roditelja, gdje je vidljivo kako je medijan dobi očeva 30 godina, a majki 28,5 ($p = 0,014$). U stručnoj spremi statistički značajnih razlika nije bilo ($p = 0,825$). Najviše je roditelja sa srednjom stručnom spremom, a podjednak broj roditelja bez stručne spreme i s visokom. U obiteljskoj anamnezi među navedenim rizičnim bolestima, najviše je ranih smrti (N = 7), potom metaboličkih (N = 4), mentalnih retardacija (N = 3) i neuroloških (N = 1), ($p = 0,172$). Spontani abortus imalo je 17 (23,37 %) majki, dok njih 59 (77,63 %) nije imalo spontani abortus te je pronađena statistički značajna razlika ($p < 0,001$) između majki koje su imale i koje nisu imale spontani abortus. Roditelji oboljele djece nisu bili u konsangvinitetu ($p < 0,001$). (Tablica 2.)

Tablica 2. Osnovna obilježja roditelja

		Otac	Majka	p
Dob oca		30 (27 – 34,5)	28,5 (25 – 32)	0,014*
Stručna sprema	Niža stručna sprema	2 (33,33 %)	5 (20 %)	0,825†
	Srednja stručna sprema	3 (50 %)	15 (60 %)	
	Viša stručna sprema	1 (16,67 %)	5 (20 %)	
Obiteljska anamneza	Mentalna retardacija	3 (20 %)		0,172‡
	Metaboličke bolesti	4 (26,67 %)		
	Neurološke bolesti	1 (6,67 %)		
	Rana smrt	7 (46,67 %)		
Konsangvinitet	Da	0 (0 %)		< 0,001
	Ne	52 (100 %)		
Br. Spontanih pobačaja	Da	17 (22,37 %)		< 0,001
	Ne	59 (77,63 %)		

*Mann-Whitneyjev U test, †χ^2 test. ‡Binomialni test

Analizirani su i rizični čimbenici majke. Bolesti u trudnoći imalo je 26 (36,11 %) majki dok je većina majki bilo zdravo 46 (63,89 %) te je pronađena statistički značajna

razlika ($p < 0.001$) između majki koje su bile i koje nisu bile bolesne. Održavanih je bilo četvrtina trudnoća, infekcija 6,94 %, a kroničnih bolesti 4,17 %. Od ukupnog broja majki, šest ih je pilo lijekove, od kojih četiri antibiotike, a dvije psihotropne lijekove. Terminski su rođena većina dojenčadi, njih 63 (80,77 %) te je pronađena statistički značajna razlika u trajanju gestacije ($p < 0.001$). (Tablica 3.)

Tablica 3. Nadzor nad trudnoćom

		n (%)	p
Bolesti u trudnoći	Infekcija	5 (6,94 %)	< 0,001*
	Kronične bolesti	3 (4,17 %)	
	Održavana trudnoća	18 (25 %)	
	Nema bolesti	46 (63,89 %)	
Lijekovi	Antibiotici	4 (66,67 %)	0,754†
	Psihotropni lijekovi	2 (33,33 %)	
Trajanje gestacije	< 37 tjedna	15 (19,23 %)	< 0,001†
	> 37 tjedana	63 (80,77 %)	

* χ^2 test, †Binomialni test

Analizom rezultata učinjenih dijagnostičkih pretraga patološki nalaz encefalografije imalo je 11 (68,75 %) ispitanika, ($p = 0,210$). Posebno izdvajamo patološki nalaz magnetne rezonance mozga koji je imalo 24 (82,76 %) ispitanika, dok je uredan nalaz imalo njih 5 (17,24 %) te je u ovom slučaju bila pronađena statistički značajna razlika između ispitanika koji su imali patološki i onih koji su imali uredan nalaz ($p < 0,001$). Od ostalih pretraga analizirali smo kariograme te smo pronašli da je nalaz kariograma bio patološki kod 21 (56,76 %) ispitanika ($p = 0,551$). Nalazi fluorescentne in-situ hibridizacije su bili pozitivni

kod šest od osam ispitanika (p = 0,289), a niti jedan FRAX nije bio patološki (p = 0,250). (Tablica 4.)

Tablica 4. Dijagnostičke pretrage

		n (%)	p*
Elektroencefalografija	patološki	11 (68,75 %)	0,210
	uredan	5 (31,25 %)	
Magnetska rezonanca mozga	patološki	24 (82,76 %)	< 0,001
	uredan	5 (17,24 %)	
Kariogram	patološki	21 (56,76 %)	0,551
	uredan	16 (43,24 %)	
Fluorescentna *in-situ* hibridizacija	patološki	6 (75 %)	0,289
	uredan	2 (25 %)	
FRAXA†	patološki	0 (0 %)	0,250
	uredan	3 (100 %)	

*Binomialni test, †Molekularno genetička analiza za sindrom fragilnog X kromosoma

5. RASPRAVA

Rijetke bolesti obuhvaćaju bolesti nastale uslijed kromosomskih abnormalnosti ili poremećaja gena, a javljaju se na manje od 1:5000 stanovnika. U svijetu je dijagnosticirano preko 6000 rijetkih bolesti (3). Smatra se da preko 80% rijetkih bolesti uzrokovano je genetskim promjenama (15). Pojedinačno se te bolesti ne javljaju često, ali bolesnika koji boluju od neke od tih bolesti ima puno. Procjenjuje se da u Europskoj uniji od rijetkih bolesti boluje oko 30 000 000 ljudi, a 75 % svih bolesnika čine djeca (15,16). Stoga nije neuobičajeno imati rijetku bolest (16). Rijetke bolesti se prezentiraju različitim simptomima te često ostaju neprepoznate. Neprepoznata bolest može biti veliko opterećenje za bolesnika, njegovu obitelj, ali i za zdravstveni sustav.

Oko 80 % rijetkih bolesti imaju otkriveno genetsko podrijetlo. Mogu se naslijediti ili razviti iz novih genskih mutacija ili kromosomskih abnormalnosti. Pogađaju oko 3 – 4 % rođene djece. Ostale rijetke bolesti uzrokuju infekcije (bakterijske ili virusne), alergije ili kemijski i radijacijski utjecaji. Neke rijetke bolesti uzrokuje kombinacija genetskih i okolišnih utjecaja. Ipak, za većinu rijetkih bolesti etiološki su mehanizmi nepoznati zbog nedostatka znanstvenih istraživanja (3, 16).

Od 2005. do 2015. godine dijagnosticirane su i dokazane rijetke kromosomopatije i genopatije kod 106 pacijenata dječje dobi, od toga 56 (52,83 %) dječaka i 50 (47,17 %) djevojčica što znači da učestalost rijetkih bolesti prema rezultatima ovog istraživanja jednaka je u oba spola. Dob djece varirala je od 1 dana do 18 godina s medijanom od 2 godine (1 mj. – 9 god.), što pokazuje da se rijetke bolesti mogu javiti u bilo kojoj životnoj dobi.

Kromosomske abnormalnosti i genopatije nađene su kod 70 ispitanika po učestalosti slijedeće distribucije: kromosomske translokacije (N = 8), Edwardsov sindrom (N = 5), Rettov sindrom (N = 5), sindrom XYY (N = 4), Prader-Willijev sindrom (N = 4), DiGeorgeov sindrom (N = 4), *cri-du-chat* sindrom (N = 3), Turnerov sindrom (N = 3), Duchenneova distrofija (N = 3), *incontinentio pigmenti* (N = 3), višestruke izmjene kromosoma (N = 3), VACTERL asocijacija (N = 3), Costellov sindrom (N = 2), sindrom testikularne feminizacije (N = 2), Wolfov sindrom (N = 2), Patauov sindrom (N = 1), sindrom tri-X (N = 1), Noonanin sindrom (N = 1), deficit alfa-1-AT (N = 1), Hallerman-Streiffov sindrom (N = 1), Klippel-Trénaunay-Weberov sindrom (N = 1), kraniofrontonazalna displazija (N = 1), Mayer-Rokitansky-Küster-Hauserov sindrom (N = 1), Marshallov sindrom (N = 1), Marshall-Smithov sindrom (N = 1), heteromorfizam Y (N = 1), trisomija 8 (N = 1), Wardenburgov

sindrom (N = 1), X-vezana ektodermalna displazija (N = 1), trisomija 12 (N = 1), monosomija 3 (N = 1).

Dijagnoza metaboličke bolesti bila je potvrđena kod 36 ispitanika dječje dobi po učestalosti sljedeće distribucije: Marfanov sindrom (N = 9), neurofibromatoza tipa I (N = 9), mitohondriopatije (N = 3), Galaktozemija (N = 2), Berardinelli-Seipova kongenitalna lipodistrofija (N = 2), sijalidoza tipa I (N = 2), tuberozna skleroza (N = 2), bolest taloženja kolesterolskih estera (N = 1), Canavanova bolest (N = 1), deficit dehidrogenaze masnih kiselina dugih lanaca (N = 1), mukopolisaharidoza tipa I (N = 1), deficit ornitin transkarbamilaze (N = 1), *osteogenesis imperfecta* tipa III (N = 1) te X-vezani hipofosfatemični rahitis (N = 1).

Navedeni nalazi potvrđuju navode stručne literature o tome da su rijetke bolesti pojedinačno rijetke, ali njihov sveukupan broj je velik (15).

Pojačan nadzor u prva 72 sata života trebalo je 36 djece, što znači da prema ovom istraživanju većina djece s rijetkim bolestima zahtjeva pojačan nadzor.

Gotovo sva djeca bila su urednog Apgar *scorea* i uredne tjelesne mase. Sve te karakteristike dojenčadi uredne su te ne utječu na nastanak bolesti.

Analizom psihomotornog razvoja i kvocijenta inteligencije vidimo da je većina djece imala odstupanje u psihomotornom razvoju te različite stupnjeve mentalne retardacije. Iz tog proizlazi da se rijetke bolesti često zahvaćaju središnji živčani sustav i time remete razvoj i inteligenciju oboljele osobe.

Također je analiziran fenotip djece te je dobivena statistički značajna razlika ($p < 0,001$) između djece koja su imala normalan fenotip i djece koja su imala vidljive dizmorfije. To znači da će u 69,57 % slučajeva, djeca oboljela od rijetkih bolesti, imati dizmorfičan fenotip.

Cilj nam je također bio istražiti obilježja roditelja te odrediti moguće čimbenike rizika za pojavu bolesti. Analizom životne dobi roditelja pri začeću medijan dobi majke iznosio je 28,5 godina, a očeva 30 godina te, iako postoji statistički značajna razlika u dobi između tih dviju skupina roditelja ($p = 0,014$), niti u jednoj skupini medijan dobi nije bio veći od dobi koja se prema stručnoj literaturi smatra rizičnom, tj. 35 godina. Statistički značajna razlika nije pronađena u stručnoj spremi roditelja niti obiteljskoj anamnezi te se oni prema navedenim podatcima ne mogu smatrati značajnim čimbenicima rizika.

5. Rasprava

Prema literaturi djeca roditelja koji su u krvnom srodstvu imaju veću vjerojatnost oboljeti od rijetkih autosomno recesivnih bolesti. Dok povezanost između autosomno dominatnih bolesti i konsangviniteta nije dokazana (4, 14, 17). Istraživanja su rađena u geografskim područjima gdje su konsangvini brakovi vrlo učestali. U našem istraživanju bile su dijagnosticirane i potvrđene i autosomno recesivne i autosomno dominantne bolesti. Unatoč tome prema podacima medicinske dokumentacije Odjela za genetiku i metabolizam, Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek niti jedan par roditelja nije prijavio krvno srodstvo. To znači da prema našem istraživanju ne postoji povezanost između konsangviniteta i rijetkih bolesti kod ispitanika.

Prema podacima koji smo prikupili i analizirali u ovim istraživanju većina majki djece s rijetkim bolestima imale su terminski porod (80,77 %) i urednu trudnoću (63,89 %), a samo manji dio trudnica imao je prijevremeni porod (19,23 %), bolesti u trudnoći (36,11 %) te uzimao lijekove. Stoga prenatalni čimbenici rizika (teratogenost lijekova, nedonošenost, bolesti majke u trudnoći) nisu statistički značajnije utjecali na pojavu rijetkih bolesti na našem području. Spontani abortus imalo je 17 (22,37 %) majki, a njih 59 (77,63 %) nije imalo spontani abortus te je pronađena statistički značajna razlika ($p < 0,001$) između majki koje su imale i koje nisu imale spontani abortus. Iz toga proizlazi da spontani abortus u anamnezi majke nema utjecaja kao rizični faktor na nastanak bolesti.

Analizom dijagnostičkih pretraga statistički značajna razlika ($p < 0,001$) postoji u nalazu magnetne rezonance, gdje je patološki nalaz imalo 24 djece (82,76 %), a uredan 5 djece (17,24 %). Iz tog proizlazi da u većini bolesti za koje je rađena magnetna rezonanca mozga postoje vidljive promjene mozga. To se podudara sa činjenicom da je većina oboljele djece imala zastoj u psihomotornom razvoju te smanjeni kvocijent razvoja. Kod dijagnostičkih pretraga elektroencefalograma, kariograma, FISH-a i FRAX-a statistički značajna razlika nije pronađena. Mogući razlog za to je manji broj napravljenih ili dostupnih nalaza.

Kod sumnje na neku genetičku ili metaboličku bolest potrebno je napraviti ciljane dijagnostičke pretrage kao što su kariogram, FISH, FRAXA te DNA analiza mutacije gena. Nažalost, zbog velikog broja rijetkih bolesti, a kod nekih bolesti i velikog broja gena koji uzrokuju jednu bolest, čak ni tim metodama ne može se uvijek postaviti konačna dijagnoza, dok za neke bolesti još uvijek ne postoje dijagnostički testovi.

6. ZAKLJUČAK

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

- od 2005. do 2015. godine na Klinici za pedijatriju KBC-a Osijek dijagnoza rijetke bolesti bila je potvrđena za 106 bolesnika dječje dobi,
- učestalost rijetkih bolesti jednaka je u obama spolovima te prema tome spol djeteta nije rizični čimbenik za razvoj rijetkih bolesti,
- s obzirom na to da su neki od pacijenata bili zaprimljeni na odjel već od prvog dana rođenja, a drugi tek s napunjenih 18 godina, zaključak je da se rijetke bolesti mogu klinički iskazati u bilo kojoj životnoj dobi,
- gotovo sva djeca bila su urednog Apgar *scorea* i uredne tjelesne mase,
- većina djece imala su odstupanje u psihomotornom razvoju, različite stupnjeve mentalne retardacije te dizmorfičan fenotip te se stoga te karakteristike mogu smatrati ključnima za postavljanje sumnje o postojanju rijetke kromosomske anomalije ili genopatije kod pojedinog djeteta, a djeca s takvim obilježjima moraju se uputiti na genetsko savjetovanje,
- većina majki imala je urednu trudnoću, terminski porod i nisu imale spontane pobačaje te stoga tijek trudnoće i gestacijska dob, kao ni abortusi ne mogu ukazati na prisutnost ili odsutnost rijetke bolesti,
- dob roditelja, stručna sprema i konsangvinitet u našem se istraživanju nisu pokazali kao čimbenici rizika, a jedan od mogućih razloga za takav nalaz je mali broj dostupnih podataka o ovim potencijalnim čimbenicima rizika te
- postavljanje dijagnoze rijetke bolesti uvelike je otežano jer postoji velik broj bolesti, a za neke od njih još ne postoje dijagnostičke metode, odnosno ako postoje, često su jako skupe i teško dostupne, što uz postojanje sumnje na određenu bolest onemogućava potvrđivanje dijagnoze.

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj ovog rada bio je analizirati pojavnost te čimbenike rizika za nastanak rijetkih kromosomskih anomalija i genopatija u dječjoj dobi od 2005. do 2015. godine na Odjelu za genetiku i bolesti metabolizma, Klinike za pedijatriju, KBC-a Osijek.

NACRT STUDIJE

Retrospektivno je analizirana medicinska dokumentacija na Odjelu za genetiku i bolesti metabolizma, Klinike za pedijatriju, Kliničkog bolničkog centra Osijek. Postupci istraživanja uključivali su retrospektivnu analizu medicinske dokumentacije i statističku obradu podataka.

ISPITANICI I METODE

Istraživanjem su obuhvaćeni pacijenti dječje dobi koji su bili liječeni na Odjelu za genetiku i bolesti metabolizma, Klinike za pedijatriju, KBC-a Osijek od 2005. do 2015. godine. Kriteriji za uključivanje ispitanika u istraživanje jesu postavljena i potvrđena dijagnoza rijetke kromosomopatije ili genopatije te dječja dob ispitanika.

REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 106 pacijenata kojima je bila potvrđena dijagnoza rijetke bolesti u dječjoj dobi, od toga 56 dječaka i 50 djevojčica. Medijan dobi bio 2 je godine. Većina djece imala su odstupanja u fenotipu, psihomotornom razvoju te kvocijentu inteligencije. Dob roditelja, stručna sprema te konsangvinitet nisu se pokazali kao čimbenici rizika za razvoj bolesti. Većina trudnica imala je uredan tijek trudnoće te terminski porod, što znači da nam ti podatci ne mogu ukazati na prisutnost ili odsutnost rijetkih bolesti djeteta.

7. Sažetak

ZAKLJUČAK

Postavljanje dijagnoze rijetke bolesti jako je važno, ali izuzetno teško zbog postojanja iznimno velikog broja tih bolesti te nedostatka metoda dijagnoze za manje istražene bolesti, odnosno nedostatka sredstava za potvrđivanje dijagnoze za one bolesti za koje postoje dijagnostičke metode.

Ključne riječi: rijetke bolesti; genetske promjene; dječja dob; čimbenici rizika; kromosomske abnormalnosti.

8. SUMMARY

Rare diseases and genetic changes in pediatric patients

CONCLUSION

The main objective of this study was to analyze the incidence and risk factors for the occurrence of rare chromosomal anomalies and genetic disorders in children from 2005 to 2015 at the Department of Genetics and Metabolic Diseases, Department of Pediatrics, University Hospital Center Osijek.

STUDY DESIGN

We retrospectively analyzed medical records at the Department of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics, University Hospital Center Osijek. The methods in this study included a retrospective analysis of medical records and statistical data.

PARTICIPANTS AND METHODS

The study included patients who were treated at the Department of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics, University Hospital Center Osijek from 2005 to 2015. The inclusion criteria in the study are set and confirmed diagnosis of a rare chromosomal or genetic abnormality and children age of the respondents.

RESULTS

The study included 106 patients with confirmed diagnosis of a rare disease in children, of which there were 56 boys and 50 girls. The median age was 2 years. Most children had differences in phenotype, psychomotor development and IQ. Age of parents, qualifications and consanguinity are not proved to be risk factors for developing a disease. Most of the pregnant women had uneventful course of pregnancy and delivery schedule, which means that these data cannot indicate the presence or absence of rare diseases in child.

8. Summary

OBJECTIVES

The diagnosis of rare diseases is very important, but very difficult due to the extremely large number of these diseases and the lack of methods of diagnosis for less explored diseases. Furthermore, diagnosis is difficult due to lack of financial resources for acquiring technical support in confirming the diagnosis of those diseases for which there are diagnostic methods.

Keywords: rare diseases; genetic changes; risk factors; chromosomal abnormality.

9. LITERATURA

1. Hrvatski savez za rijetke bolesti. Dostupno na adresi: http://www.rijetke-bolesti.hr/o-bolestima/. Datum pristupa: 17.5.2016.
2. Mardešić D, i sur. Pedijatrija. 7. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2003.
3. Orphanet. Rare diseases. Dostupno na adresi: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=EN. Datum pristupa: 17.5.2016.
4. Turnpenny PD, Ellard S. Emeryjeve osnove medicinske genetike. 14. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
5. Wappner RS, Hainline BE. Introduction to inborn errors of metabolism. In: Oski's pediatrics. Principles and practice. 4. izd. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2006.
6. Barić I, Ćuk M, Maradin M, Fumić K. Osnovne metaboličke pretrage: indikacije i evaluacija. Paediatr Croat. 2004; 48 (Supl 1): 155-159.
7. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular basis of inherited diseases. 8. izd. New York: McGraw-Hill; 2001.
8. Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum metabolicum. Stuttgart : Milupa & Schattauer; 1999.
9. Barić I. Značenje organskih kiselina u dijagnostici nasljednih metaboličkih bolesti i kliničke indikacije za njihovu analizu. Paediatr Croat. 1997; 41 (Supl 1): 127-32.
10. Hoffmann GF, Nyhan WL, Zschocke J, Kahler SG, Mayatepek E. Inherited metabolic diseases. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2002.
11. Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe G, Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. 2 izd. Berlin: Springer; 1996.
12. Hoffmann GF, Köhler M, Wagner L. Diagnostik angeborener Stoffwechselerkrankungen. Monatsschr Kinderheilkd. 1996; 144: 1376-94.
13. Barić I, Ćuk M, Maradin M, Fumić K. Osnovne metaboličke pretrage: indikacije i evaluacija. Paediatr Croat. 2004; 48 (Supl 1): 89-93.

14. Jaber L, Halpern GJ, Shogat M. The imact of consanguinity worlwide. Community Genet. 1998;1:12-17.

15. European Organisation for Rare Diseases. About rare diseases. Dostupno na adresi: http://www.eurordis.org/about-rare-diseases. Datum pristupa: 17.5.2016.

16. European Organisation for Rare Diseases. Rare Diseases: Understanding This Public Health Priority (PDF). Dostupno na adresi: http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf. Datum pristupa: 25.5.2016.

17. Shawky RM, Elsayed SM, Zaki ME, Nour El-Din SM, Kamala FM. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. Egypt. j. med. hum. genet. 2013;14: 157–164.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Datum i mjesto rođenja: 11. listopada1985., Ivano - Frankivsk, Ukrajina

Adresa: W.Wilsona 37, 31000 Osijek

OBRAZOVANJE

1992. - 1997.	Srednja škola općeg obrazovanja br. 21, Ivano - Frankivsk, Ukrajina
1997. - 2000.	Osnovna škola "Mladost", Osijek
2000. - 2004.	Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku, Osijek
2004. - sada	Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek

RADNO ISKUSTVO

2004. - 2006.	Hrvatsko Narodno Kazalište u Osijeku - honorarni posao
2007. - 2009.	MPG d.o.o., Osijek - honorarni posao

VJEŠTINE

Rad na računalu	Aktivno i svakodnevno korištenje MS Word i MS Power Point programa te interneta
Strani jezici	Engleski (aktivno u govoru i pismu)
	Ukrajinski (aktivno u govoru i pismu)
	Ruski (aktivno u govoru)
	Poljski (razumijevanje)
Vozačka dozvola	B kategorija