**Testiranje na genetske i zarazne bolesti**

Postoje zakonske obveze i medicinske indikacije za pripremne pretrage neplodnog para za zarazne bolesti i genetsku obradu. Osim neplodnosti i složenog IVF liječenja, te su pretrage opravdane i kod ponavljanih spontanih pobačaja (bez konsenzusa). Posebna je pažnja potreba kod nekih virusnih bolesti zbog moguće kontaminacije u embriološkom laboratoriju. Pretrage se mogu podijeliti u – rutinske ® i fakultativne (F).

**Zarazne bolesti – potencijalne upale**

|  |  |
| --- | --- |
| Rutinske pretrage\* | Fakultativne pretrage |
| * Bakterijske vaginoze | * HTLV – 1 i 2 (Human T-cell limfotropični virus)-samo donori sjemena |
| * Trihomonas vag. | * HPV – human papiloma virus |
| * Chlamidia trachomatis * CB ili CAT | * CMV - citomegalovirus |
| * Neisserie gonorhea | * Toxoplazmoza |
| * Sifilis – Treponema | * Herpes simplex virus -2(HSV) |
| * Ureaplasma/mycoplasma | **Posebni razlozi** |
| * HIV - 1 i HIV – 2 | * Zika virus |
| * Hepatitis A/B/C | * Virus zapadnog Nila (WNV) |
| * Covid – 19 PCR test |  |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\* Mikrobiološki bris, ejakulat, krv; CB – cervikalni bris; CAT – chlamidia antibody

test.

Liječenje neplodnosti se ne otkazuje zbog osoba s kroničnim virusnim bolestima (uključivo i HIV). IVF centar mora imati posebne uvjete za takve tretmane, posebno kod zamrzavanja genetskog materijala. Preporučuju se antiretroviralna terapija za HPV pozitivne. Ispiranje sjemena je dodatna zaštitna mjera (gradijent+swim up).

Čvrsto se preporučuje cijepljenje protiv Covid-19 i HBV (sero negativne osobe). Djeca HIV pozitivnih majki – trebaju unutar 12 sati od rođenja primiti HB imunoglobulin i cjepivo.

Potrebna je terapija za HCV inficirane osobe, jer postoji mogućnost prijenosa na partnera i vertikalne transmisije. Potrebno je 8-12 tjedana terapije s DAA (direct-acting antiviral th.).

Liječenje banalnih spolno prenosivih bolesti ostaje u nekim smjernicama kontroverzno i bez općeg konsenzusa. Naime, ostaje upitna potreba i mogućnost eradikacije nekih potencijalnih uzročnika upale (e.coli, enterokok, ureaplazma…). Razmatra se ravnoteža kolonizacije, kliničke upale i disbioze (mikrobiomi).

Naše je mišljenje temeljeno na relevantnoj literaturi i ekspertizi kliničkog farmakologa (prof. Francetić). Liječimo klinički cervicitis, prostatitis i endometritis. Smatramo korisnim i profilaktičku terapiju tijekom IVF ciklusa. Upitno je rutinsko liječenje dokazane prisutnosti – e.coli, enterokok, ureaplazma, streptokok.

**Genetsko testiranje neplodnog para**

Genetsko testiranje je skupo i rabi se samo s čvrstom indikacijom. genetski poremećaji mogu biti udruženi s poodmaklom dobi, dugotrajnom neplodnošću, ponavljanim neuspjesima IVF liječenja i ponavljanim spontanim pobačajima. Vjerojatnost za genske poremećaje uz ženski sterilitet je 5%, a kod muškog 15%. kariotip daje veću sliku organizacije kromosoma, a ne sitne strukturne abnormalnosti i mutacije gena.

|  |  |
| --- | --- |
| Ženska neplodnost 5% | Muška neplodnost 15% |
| * Fragile x sy (FRAXA) * amenoreja * Kariotip * translokacije * gonadalna disgeneza * Turner sy. * 47 xxx | * Kariotip (47xxy…) * Y–kromosom mikrodelecija (AZF) * kod azoospermije, teža oligozoospermija * CF mutacija (CFTR) * kod muškarca s cističnom fibrozom * obstruktivna azoospermija |
| * Kallman, Morris sy. | * Androgeni receptor |
| * Geni * FSH, FSH-R * GnRH – R * defekt aromataze | * KAL – 1 gen * kallman sindrom * Hemokromatoza * Mišićna distrofija |
| * Galactozemija | * b thalasemia (homozigot) |
| * Miot. distrofija | * Prunne-Belly/Prader-Willy sy. |
| * b thalasemija | * Hipogonadizam |
| * Hemokromatoza |  |
|  |  |
|  |  |

Gensko testiranje češće je u neplodnih muškaraca. Indikacija jesu azoospermija i oligozoospermia (< 5 milj/ml). U tim je okolnostima moguće očekivati:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Nalaz | Azoospermia | Oligozoospermia |
| Klinefelterov sy. | 10% | 6-7% |
| Y - mikrodelecije | 8-12% | 3-7% |
| * AZFc | 60%-70% | Moguće TESE poz/ICSI |
| * AZFb | 15% | Arest spermatogeneza |
| * AZF b-c | 22% | Kombinacija |
| * AZFa | 3% | Sertoly cell only |

AZF – azoospermia faktor; AZF a i b – za donaciju spermija

Ostale kromosomske abnormalnosti uz azoospermiju imaju učestalost od 8-10%, a monogenske bolesti (syndromi) » 1‰ . Znači najčešće su abnormalnosti spolnih kromosoma. Kongenitalni nedostatak vas deferens (CBAVD) i v. seminallis – su povezane s CFTR mutacijama (uz OA – obstructive azoospermia – 2% incidencija u neplodnosti).

Indikaciju za gensko testiranje stvaraju:

* fizikalni nalaz, neke već dokazane bolesti, infertilno sjeme, amenoreja, disfunkcija steroidogeneze, prijevremena ovarijska insuficijencija (POI), neočekivano slab odgovor jajnika na FSH, anemija i poodmakla dob. Već fenotip uz neke bolesti i sinfrome može usmjeriti na analizu kromosoma (gena). Od koristi je osobna i obiteljska anamneza.

Kada se odlučujemo za takvu analizu uvijek valja promisliti kolika je korist nalaza, a koliki je psihološki stres te spoznaje. S oprezom treba odlučiti za moguće liječenje IVF-om Turnerovog i Klinefelterovog sindroma (TESE/ICSI). Potrebno je uvijek i ekspertno mišljenje genetičara.

Daljnji napredak u genskom testiranju donijele su osjetljive i precizne metode – npr. NGS – next generation DNA sequencing. Analizira 87 gena povezana s neplodnošću – muška neplodnost, POI, OHSS i ponavljani spontani pobačaji. Ističu se tri glavna razloga za testiranje:

* Istraživanje uzroka neplodnosti (genetski)
* Identifikacija rizika za vertikalni prijenos (monogene bolesti, strukturni poremećaji, aneuploidije)
* Poboljšanje u IVF/ICSI-u.

NGS ima specifičnost u dijagnostici metaboličkih bolesti (>1000 gena).

Navodimo neke poremećaje za testiranje (prenatalno):

* Recesivne bolesti
* cistična fibroza
* spinalna mišićna distrofija
* Tay-Sachs
* Sickle-cell anemija (srpaste stanice)
* Okolnosti uz x – kromosom
* Fragile X sindrom
* Duchenone mišićna distrofija.