**ХРОМОЗОМСКЕ АБЕРАЦИЈЕ КАО УЗРОК СПОНТАНИХ ПОБАЧАЈА
У ОДНОСУ НА СТАРОСТ ТРУДНИЦЕ**

Бојана Петровић¹, Милица Комненић², Александар Љубић³, Виолета Јоксимовић⁴,
Оливера Лекић Миладиновић⁵

**CHROMOSOMAL ABERRATIONS AS THE CAUSE OF SPONTANEOUS
ABORTIONS IN CORELLATION WITH PREGNANT WOMAN AGE**

Bojana Petrovic, Milica Komnenic, Aleksandar Ljubic, Violeta Joksimovic,
Olivera Lekic Miladinovic

Сажетак

Увод: Хромозомске аберације узрок су приближно 50% побачаја пре 15. недеље гестације.

Циљ: Испитивање је вршено са циљем да се утврди значај хромозомских аберација одговорних за спонтани побачај у односу на године труднице.

Метод: Анализирали смо кариотип 190 фетуса, из ткива плаценте, које је одстрањивано приликом киретажа које су вршене због изосталих (missed) побачаја у првом триместру трудноће. На основу старосне границе од 35 година, пацијенткиње су подељене у две групе: прву групу чинило је 120 жена млађих од 35 година, а другу 70 жена старијих од 35 година. За обраду података коришћен је χ^2 тест.

Резултати: Од укупно 190 анализираних узорака, у 75 (39,5%) случајева су детектоване хромозомске аберације. Са највећом учесталошћу јављале су се тризомија хромозома број 21 у 18,6%, хромозома 16 у 14,6%, и тризомије хромозома Ц групе у 10,6% случајева. У групи трудница испод 35 година, заступљеност хромозомских аберација фетуса била је 32,5%, а у групи старијих од 35 година 51,4%. Статистичка обрада података показала је статистички значајну разлику између две испитиване групе, јер је добијен резултат $\chi^2=6,58 > \chi^2_{(1; 0,05)}=3,841$.

Закључак: Године труднице су значајан фактор ризика за настанак хромозомских аберација фетуса, које могу довести до спонтаног побачаја, што је од изузетне важности за генетичко саветовање и планирање ране пренаталне дијагностике.

Кључне речи: хромозомске аберације, спонтани побачаји, старост труднице.

Summary

Introduction: Chromosomal abnormalities account for approximately 50% of fetal losses before 15 weeks of gestation.

Objective: This study was conducted in order to determine the significance of chromosomal aberrations responsible for spontaneous abortions, compared to the pregnant women age.

Methods: We analyzed 190 karyotypes from placental tissue, obtained after missed abortions in the first trimester of pregnancy. Patients were divided into two groups: the first group consisted of 120 women younger than 35 years, and second of 70 women older than 35 years. For data processing we used χ^2 test.

Results: Of the 190 samples analyzed, in 75 (39.5%) cases we detected chromosomal aberrations. With the highest incidence occurred: trisomy 21, trisomy 16 and trisomy of C group in 18.6%, 14.6%, 10.6% of cases, respectively. In the group of women under the 35 years, presence of fetal chromosomal abnormalities was 32.5%, and in the group of women above 35 years 51.4%. We found statistically significant difference between those two studied groups, because the result obtained was $\chi^2 = 6.58 > \chi^2 (1 \text{ and } 0.05) = 3.841$.

Conclusion: Age of a pregnant woman is a significant risk factor for chromosomal abnormalities of the fetus that can lead to spontaneous abortion, which is of great importance for genetic counseling and planning early prenatal diagnosis.

Key words: chromosomal aberrations, missed abortion, woman age.

¹Мр др Бојана Петровић, специјалиста имунологије, Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд.

²Милица Комненић, дипломирани молекуларни биолог, Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд.

³Проф. др Александар Љубић, специјалиста гинекологије и акушерства, Медицински факултет, Универзитет у Београду.

⁴Др Виолета Јоксимовић, специјалиста педијатрије, Висока медицинска школа струковних студија „Милутин Миланковић“, Београд.

⁵Оливера Лекић Миладиновић, лабораторијски техничар, Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд.

УВОД

Спонтани побачај се дефинише као нежељени губитак трудноће, пре навршене 20. недеље гестације, са тежином фетуса мањом од 500 грама, и једна је од најчешћих компликација ране трудноће, а учесталост му је много већа него што се клинички препознаје.^[1] Узрок спонтаних побачаја могу бити разни фактори, као што су поремећаји материце, инфективни, ендокринолошки, имунолошки и специфични генетички фактори^[2] Генетички узроци спонтаних побачаја могу бити нумеричке или структурне аберације хромозома, затим моногенски и мулти-факторски узроци. Хромозомске аберације узрок су приближно 50% побачаја пре 15. недеље гестације.^[3] Нумеричке аберације су заступљене код 95% хромозомских поремећаја који изазивају побачај^[4] Највећи број анеуплоидија настаје као последица неодвајања хромозома у мејози једног од родитеља, што доводи до стварања ненормалних гамета.^[5]

ЦИЉ

Испитивање је вршено са циљем да се утврди значај хромозомских аберација одговорних за спонтани побачај у односу на године труднице.

МЕТОД

Ова ретроспективна студија обухватила је 190 пацијенткиња које су лечене на Институту за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду, у периоду од пет година, од 2006. до 2011. године.

Анализирали смо 190 узорака хорионских ресица, добијених из ткива плаценте, које је одстрањивано приликом киретаже. Киретаже су вршене због изосталих (missed) побачаја у првом триместру трудноће. Узорци су инкубирани 24 сата на 37°C у RPMI подлози. Препарација хромозома вршена је стандардним техникама 1,5

сат након додавања колцемида. У сваком узорку, анализирано је најмање 10 ћелија у метафази, након бојења Гимзом (Giemza) и Г-техником трака.

На основу старосне границе од 35 година, пацијенткиње укључене у испитивање, подељене су у две групе: прву групу чинило је 120 жена млађих од 35 година, док је другу групу чинило 70 жена старијих од 35 година.

Од статистичких метода, за обраду података коришћен је χ^2 тест.

РЕЗУЛТАТИ

Од укупно 190 анализираних узорака, 115 (60,5%) је имало нормалан хромозомски комплемент, док су у 75 (39,5%) случајева детектоване хромозомске аберације. Међу аберантним налазима, најчешће је нађена тризомија аутозома. Са највећом учесталошћу јављале су се тризомија хромозома број 21 у 18,6%, затим хромозома 16 у 14,6%, као и тризомије хромозома Ц групе (хромозоми 7, 8, 9 и 12) у 10,6% случајева. Нађене су тризомије свих аутозома, осим хромозома број 1, 5, 6, 10, 11, 15, 17, 19 и 22. Такође, учестало су откриване и триплоидија (10,6% случајева) и монозомија Х хромозома (9,3% случајева). Тетраплоидије су откривене у три, а тризомија полних хромозома (и то Клинефелтеров синдром) у два случаја. У два случаја нађен је и маркер хромозом у вишку, као и случај тризомије 21 са маркер хромозомом у вишку. Структурне аберације хромозома нађене су у два случаја и биле су балансиране, и то Робертсонова транслокација хромозома 13 и 14, као и 14 и 21.

У групи трудница испод 35 година, заступљеност хромозомских аберација фетуса била је 32,5%, а у групи старијих од 35 година, било је 51,4% таквих случајева. У обе групе су са истом учесталошћу детектоване тризомија 16 и 21, као и полиплоидије. Монозомија Х хромозома преовлађивала је код испитаница прве групе, а тризомија 18 код друге. Тризомија 13

чешће се јављала код старијих, а тризомија хромозома Ц групе код млађих трудница. Остале аберације хромозома нађене су са приближно једнаком учесталосту у обе групе.

Статистичка обрада података, применом χ^2 -теста независности, показала је статистички значајну разлику између две испитиване групе, јер је добијен резултат $\chi^2=6,58 > \chi^2_{(1; 0,05)}=3,841$.

ДИСКУСИЈА

Између 15% и 20% клинички дијагностикованих трудноћа заврши спонтаним побачајем.^[6, 7] Генетички фактори су најчешћи узрок спонтаних побачаја, и то се посебно односи на побачаје који се догоде у првом триместру трудноће, од којих је 50% до 80% узроковано аберацијама хромозома, претежно анеуплоидијама.^[8] Сходно томе, цитогенетичка испитивања представљају основни дијагностички инструмент у изучавању овог репродуктивног проблема, јер обезбеђују вредне информације како лекару, тако и пацијенту. Ово је посебно важно ако се има у виду емотивни доживљај пацијената, који се погоршава у случају недостатка дијагнозе.^[9]

У нашој студији 40% побачених фетуса имало је патолошки кариотип. Са највећом фреквенцом детектоване су тризомије у 69,3%, затим полиплоидије у 14,6% и монозомије у 9,3% случајева. Подаци које смо добили корелирају са подацима из литературе.^[1, 7, 10]

За разлику од других студија, у нашем истраживању, са највећом учесталосту нађена је тризомија 21 у 18, 6%, док је тризомија 16, иако се сматра најчешћим узроком спонтаних побачаја, откривена у 14,6% свих аберантних случајева.^[11, 12, 13] Раније студије су показале и да је тризомија хромозома 22 један од најчешћих узрока спонтаних побачаја, мада, у нашој студији нисмо имали ниједан такав случај.^[1, 14]

Ризик за многе хромозомске дефекте расте са годинама мајке. Старија животна доб жене је једини етиолошки фактор непогрешиво повезан са тризомијама код човека,

што наше истраживање потврђује.^[15] Наша студија показује значајно већу учесталост хромозомских дефеката код жена изнад 35. године живота. Такође, на основу резултата нашег истраживања, можемо закључити да је монозомија Х карактеристичан узрок побачаја код жена млађе, а тризомија 18 код жена старије животне доби. Љунгер и сарадници нашли су да су тризомије аутозома и Клинефелтеров синдром повезани директно, а монозомија Х инверзно са годинама мајке.^[12] Бе и сарадници такође су нашли корелацију између мајчиних година и тризомије фетуса, са изузетком тризомије 16.^[11] Ефекат мајчиних година је евидентан за све тризомије, с тим да тризомија 16 и тризомије хромозома А и Б групе мање зависе од мајчиних година него тризомије других хромозома.^[15]

У студији Салазар и сарадници, проценат патолошких кариотипова у побачајима био је од 44,2% код жена млађих од 25 година, до чак 78,7%, код жена старијих од 37 година. У нашем истраживању, хромозомске аберације фетуса нађене су у 32,5% жена које су имале побачај а биле млађе од 35 година, и 51,4% жена старијих од 35 година.

Заправо, у иностраним студијама, описана је тенденција прогресивног раста броја хабитуалних побачаја изазваних хромозомским аберацијама, што је уопштено повезано са пролонгацијом материнства у савременом друштву.^[16]

ЗАКЉУЧАК

Резултати наше студије показују да су године труднице значајан фактор ризика за настанак хромозомских аберација фетуса, које могу довести до спонтаног побачаја, што је од изузетне важности за генетичко саветовање и планирање ране пренаталне дијагностике.

Напомена

Део рада презентован је у виду постер презентације на конгресу „Новости у хуманој репродукцији“, који је одржан у Београду, у децембру 2010.

ЛИТЕРАТУРА

1. Finderle A, Petrovic O, Rani gubitak trudnoće nakon procesa potpomognute oplodnje. *Medicina* 2007; 43: 290–294.
2. El Ameer NA, Meguid NA, Mohamed AM, El Mohandes MI, Shehab MI. *Cytogenetic and fluorescence in situ hybridization study in couples with repeated spontaneous abortion*. *Egypt Med J NRC* 2005; 4(3): 17–22.
3. Abruzzo MA, Hassold TJ. *Etiology of nondisjunction in humans*. *Envior Mol Mutagen (suppl)* 1995; 26: 38–47.
4. Warburton D. *Chromosomal causes of fetal death*. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 30: 268–277.
5. Chandley AC. *The origin of aneuploidy*. In: *Human genetics: Part B: Medical aspects*. New York: Alan R. Liss; 1982; p. 337–347.
6. Alonso Lopez AG, Bermejo Huerta S, Hernandez Galvan R, Ayala Posadas R, Gonzalez del Angel A, Gonzalez PG. *Cytogenetic diagnosis of first trimester spontaneous abortion*. *Ginecol Obstet Mex* 2011; 79(12): 779–784.
7. Salazar AU, Alamos CB, Arriagada A, Selman EC. *Cytogenetic study of 677 spontaneous abortions*. *Revista ANACEM* 2011; 5(2): 74–77.
8. Simpson JL. *Causes of fetal wastage*. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(1): 10–30.
9. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. *Incidence of early loss of pregnancy*. *N Engl Med* 1988; 319(4): 189–194.
10. Manzur A. *Recurrent pregnancy loss*. *Rev Med Clin Condes* 2010; 21(3): 416–423.
11. Be C, Velasquez P, Youlton R. *Spontaneous abortion: cytogenetic study of 609 cases*. *Rev Med Chil* 1997; 125(3): 317–322.
12. Ljunger E, Cnattingius S, Lundin C, Annaren G. *Chromosomal anomalies in first-trimester miscarriages*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(11): 1103–1107.
13. Rolnik DL, Carvalho MH, Catelani AL, et al. *Cytogenetic analysis of material from spontaneous abortion*. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(6): 681–683.
14. Nagaishi M, Yamamoto T, Linuma K, Shimomura K, Berend SA, Knops J. *Chromosome abnormalities identified in 374 spontaneous abortions collected in Japan*. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30(3): 237–241.
15. Hassold T, Chiu D. *Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy*. *Hum Genet* 1985; 70: 11–17.
16. Eiben B, Bartels I, Bahr-Porsch S, et al. *Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage*. *Am J Hum Genet* 1990; 47(4): 656–663.

Контакт: Бојана Петровић, Булевар Арсенија Чарнојевића 25/23, 11070 Нови Београд, тел.: 7116810, e-mail: bojana.petrovic1977@gmail.com.