

ХРОМОЗОМСКИ РЕАРАНЖМАНИ КАО УЗРОК ХАБИТУАЛНИХ ПОБАЧАЈА

Бојана ПЕТРОВИЋ¹, Александар ЉУБИЋ¹, Мирослава МИЋИЋ²

¹Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд;

²Стоматолошки факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Хабитуални побачаји је појам који означава три или више спонтаних побачаја заредом код исте жене, без иједне нормалне трудноће између њих. Хромозомске аберације узрок су приближно 50% побачаја пре 15. недеље гестације.

Циљ рада Испитивање је вршено како би се утврдио удео хромозомских реаранжмана у настанку хабитуалних побачаја код парова с нормалним кариотипом.

Метод рада Овом проспективном студијом обухваћено је 36 парова с нормалним кариотипом и хабитуалним побачајима. Жене укључене у испитивање сврстане су на основу старости у две групе: прву групу су чиниле 23 жене млађе од 35 година, док је другу групу чинило 13 жена старијих од 35 година. Анализиран је кариотип из ткива плаценте спонтано побачених фетуса. Анализа препарата вршена је стандардним техникама: класичним бојењем Гимзом (*Giemsa*) и G-техником трака. У сваком препарату анализирано је по 16 метафазних ћелија. Од статистичких метода коришћен је χ^2 -тест.

Резултати Од 36 анализираних парова, код 19 (52,8%) је забележена нормална хромозомска конституција, док је код 17 (47,2%) утврђен аберантан хромозомски комплемент. Тризомија 16 откривена је код четири пара. Међу аберацијама полних хромозома дијагностикована је само монозомија X код три пара. Откривена су два случаја триплоидије и по два случаја тризомије 8, 18 и 21. Тризомија 12 и тризомија 13 забележене су код по једног пара. У групи испитаница млађих од 35 година (прва група) забележено је 34,8% побачаја услед поремећаја хромозома, док је у групи жена старијих од 35 година (друга група) било 69,2% таквих побачаја. Статистичком обрадом података применом χ^2 -теста независности добијен је следећи резултат: $\chi^2=3,01 < \chi^2_{(1 \text{ и } 0,05)}=3,841$, што значи да не постоји статистички значајна разлика у учесталости побачених фетуса с хромозомским аберацијама код испитаница прве и друге групе.

Закључак Грешке у наследној основи су значајан узрок спонтаних побачаја у раној трудноћи. Откривање поремећаја хромозома омогућава планирање даљег лечења поремећаја репродукције.

Кључне речи: хромозомске аберације; хабитуални побачаји; поремећаји репродукције

УВОД

Хабитуални побачаји је појам који означава три или више спонтаних побачаја заредом код исте жене, без иједне нормалне трудноће између њих. Овај проблем бележи се код око 1% жена [1]. Приближно 90% хабитуалних побачаја јавља се у виду тзв. *missed* (пропуштених, неостварених) побачаја у првом тромесечју трудноће [2]. Узрок спонтаних побачаја могу бити разни фактори, као што су аномалије материце, инфективни, ендокринолошки, имунолошки и специфични генетски фактори [3]. Хромозомске аберације узрок су приближно 50% побачаја пре 15. недеље гестације [4]. Балансирана транслокација једног од родитеља узрок је хабитуалних побачаја код 2-3% парова [5].

Основни типови хромозомских реаранжмана уочених у побачајима су нумеричке аберације и мозаицизам. Нумеричке аберације су заступљене код 95% хромозомских поремећаја који изазивају побачај [6]. Највећи број анеуплоидија настаје као последица неодавања хромозома у мејози једног од родитеља, што доводи до стварања ненормалних гамета [7]. Мозаицизам може настати на два начина: митотски – нераздвајањем у хромозомски нормалној концепцији, или грешком у мејози. Већина мозаика настаје због тризомичне концепције [8, 9].

ЦИЉ РАДА

Испитивање је вршено како би се утврдио удео хромозомских реаранжмана у настанку хабитуалних побачаја код парова с нормалним кариотипом.

МЕТОД РАДА

Проспективно испитивање обављено је на Институту за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду у периоду 2002-2006. године. Њиме је обухваћено 36 парова с нормалним кариотипом код којих су претходно забележена бар три спонтана побачаја заредом, без иједне нормалне трудноће, и код којих претходним испитивањима није откривен ниједан познати узрок побачаја. Претходним испитивањима искључени су анатомски (аномалије материце, септус, адхезије), инфективни (листерије, бруцеле, хламидије, микоплазме), имунолошки (аутоимуна антители: антинуклеарна, антифосфолипидна, антитиреоидна, антимикрозомна), хормонски (тест оптерећења глукозом, тријодтиронин, тироксин, тиреостимулишући хормон) и хематолошки (лупус антикоагуланс, тромбофилија) узроци спонтаних побачаја.

Жене укључене у испитивање биле су старе између 18 година и 44 године, те су на основу старосне границе од 35 година сврстане у две групе: прву групу чиниле су 23 жене млађе од 35 година, док је другу групу чинило 13 жена старијих од 35 година. Анализиран је кариотип из ткива плаценте спонтано побачених фетуса. Ткиво плаценте је одстрањивано приликом китраже. После идентификације, ткиво је стављано у физиолошки раствор. Узорци ткива култивисани су у *RPMI* медијуму, уз додавање винбластина један час пре препаратације. Анализа препарата вршена је стандардним техникама: класичним бојењем Гимзом (*Giemsa*) и *G*-техником трака. У сваком препарату анализирано је по 16 метафазних ћелија. Од статистичких метода коришћен је χ^2 -тест.

РЕЗУЛТАТИ

Од 36 анализираних парова, код 19 (52,8%) је утврђена нормална хромозомска конституција, док је код 17 парова (47,2%) забележен аберантан хромозомски комплемент. Најчешће откривена аберација била је тризомија 16, и то код четири пара. Међу аберацијама полних хромозома утврђена је само монозомија *X* у три случаја. Откривена су и два случаја триплоидије и по два случаја тризомија 8, 18 и 21. Тризомија 12 и тризомија 13 забележене су код по једног пара.

У групи испитаница млађих од 35 година (прва група) забележено је 34,8% побачаја услед поремећаја хромозома, док је у групи жена старијих од 35 година (друга група) било 69,2% таквих побачаја. Откривени хромозомски реаранжмани били су приближно једнако распоређени код испитаница обе групе, осим монозомије *X*, која је преовлађивала код жена прве групе, и тризомије 21, која је дијагностикована само код жена друге групе.

Статистичком обрадом података применом χ^2 -теста независности (таблице контингенције) добијен је следећи резултат: $\chi^2=3,01 < \chi^2_{(1 \text{ и } 0,05)}=3,841$, што значи да не постоји статистички значајна разлика у учесталости побачених фетуса с хромозомским аберацијама код испитаница прве и друге групе.

ДИСКУСИЈА

Поремећаји хромозома, претежно анеуплоидије, у 50% случајева узрок су спонтаних побачаја до 15. недеље гестације, што је наше истраживање потврдило [4]. Код приближно половине испитаница забележена је аберантна хромозомска конституција. Код свих жена с поремећајем кариотипа откривени су нумерички хромозомски реаранжмани, од којих су 90% чиниле анеуплоидије. Међу аберацијама аутозома најчешћа је била тризомија 16. Монозомија *X* је једина уочена аномалија полних хромозома, а по учесталости следи тризомију 16. Код жена старијих од 35

година проценат хромозомски аберантних побачаја био је два пута већи него код млађих испитаница. Међутим, статистичком обрадом података доказано је да не постоји значајна разлика између ове две групе. На основу добијених резултата може се закључити да је монозомија *X* типичан узрок спонтаних побачаја код жена млађих од 35 година, док је за популацију старијих жена то тризомија 21. Подаци који су истраживањем добијени корелирају с подацима из литературе [10, 11].

Највећи број анеуплоидија настаје као последица неодвајања хромозома (енгл. *non-disjunction*) у мејози једног од родитеља [7]. По оцени ранијих студија, најчешћи узрок свих тризомија јесте грешка у првој мејотској деоби код мајке, независно од њених година. Резултати нашег истраживања такође показују да учесталост хромозомски аберантних побачаја није у корелацији са старашћу мајке. Раније студије су показале и да се током мејозе 62% неодвајања хромозома дешава као резултат грешке у првој мејотској деоби код мајке, 15% у другој мејотској деоби такође код мајке, 12% у првој мејотској деоби код оца, а 11% у другој мејотској деоби код оца [2]. Претходне анализе су показале и да неодвајање хромозома у мејози код мајке даје другачије цитогенетске поремећаје него нераздвајање у мејози код оца. На пример, неодвајање хромозома у мејози код мајке узрок је 90% случајева тризомије 21 и свих 100% тризомије 16, али само 20-30% монозомије *X* [12].

О разлозима неодвајања хромозома у мејози, које доводи до анеуплоидне концепције, мало се зна. Правилна мејоза зависи првенствено од генских контролних механизма. Грешке у одвајању хромозома у мејози могу настати и услед оштећења деобног вретена [2]. Поремећаји хромозома, као што су поремећаји центромере, такође могу довести до мејотског нераздвајања, а самим тим и до побачаја [13]. С обзиром на чињеницу да су неке од хромозомских аберација одговорних за спонтане побачаје компатибилне са животом, женама с хабитуалним побачајима се саветује да се подвргну пренаталној цитогенетској дијагностици.

ЗАКЉУЧАК

Грешке у наследној основи су значајан узрок спонтаних побачаја у раној трудноћи. Откривање поремећаја хромозома омогућава планирање даљег лечења поремећаја репродукције.

ЛИТЕРАТУРА

1. Collier JAB, Longmore JM, Brown TJ. Oksfordski vodič kroz kliničku praksu. 1st ed. Beograd: Atenum; 2000. p.101.
2. Daniely M, Aviram A, Carp HJA, Shaki R, Barkai G. The association between sporadic somatic parental aneuploidy and chromosomally abnormal placentae in habitual abortions. *Early Pregnancy: Biology and Medicine* 2001; 5(3):153-63.

3. 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.
4. Abruzzo MA, Hassold TJ. Etiology of nondisjunction in humans. *Environ Mol Mutagen (suppl)* 1995; 26:38-47.
5. Al Hussain M, Al Nuaim L, Abu Talib Z, Zaki OK. Cytogenetic study in cases with recurrent abortions in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* 2000; 20(3-4):233-6.
6. Warburton D. Chromosomal causes of fetal death. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 30:268-77.
7. Chandley AC. The origin of aneuploidy. In: *Human genetics: Part B: Medical aspects*. New York: Alan R. Liss; 1982. p.337-347.
8. Hassold TJ. Mosaic trisomies in human spontaneous abortions. *Hum Genet* 1982; 61:31-5.
9. Kalousek DK, Langlois S, Barret I, et al. Uniparental disomy for chromosome 16 in humans. *Am J Hum Genet* 1993; 52:8-16.
10. Warburton D, Kline J. Loss during recognized pregnancy. In: *Poter IH, Willey A, editors. Perinatal Genetics – Diagnosis and Management*. New York: Academic Press; 1986.
11. Warburton D, Kline J, Stein Z. Monosomy X: A chromosomal anomaly associated with young maternal age. *Lancet* 1980; 1:167.
12. Thompson, Thompson. *Genetics in medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p.152-153.
13. Bajnoczky K, Gardo S. Premature anaphase in a couple with recurrent miscarriages. *Hum Genet* 1993; 92:388-90.

CHROMOSOMAL REARRANGEMENTS AS THE CAUSE OF HABITUAL ABORTIONS

Bojana PETROVIĆ¹, Aleksandar LJUBIĆ¹, Miroslava MIČIĆ²

¹Institute of Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; ²Faculty of Dentistry, Belgrade

INTRODUCTION Habitual abortion is a spontaneous abortion occurring in three or more successive pregnancies with no intervening pregnancies. Chromosomal aberrations account for approximately 50% of foetal losses prior to 15 weeks.

Objective The aim of this study was to determine the role of chromosomal rearrangements in aetiology of habitual abortions in couples with a normal karyotype.

Method We analysed the karyotype of placental tissue, taken from spontaneously aborted fetuses from couples with normal karyotype and habitual abortions. The women tested were divided into two groups. In the first group, there were 23 women below 35, and in the second, 13 women above 35 years of age. Tissue samples were obtained from the abortions and processed using standard techniques. All specimens were G-banded using trypsin-Giemsa stain. Sixteen metaphase cells were analysed for their chromosome constitution in each sample. For statistical analysis, we used χ^2 test.

Results From 36 analysed cases, there were 17 (47.2%) with an abnormal chromosomal constitution and 19 (52.8%) with a normal chromosomal constitution. Trisomy 16 was detected in

4 cases. Among sex chromosomal aberrations, only monosomy X was found in 3 cases. Two cases of triploidy and two cases of trisomy 8, 18 and 21 were detected. Trisomy 12 and trisomy 13 were found in one case each. In group of women under 35 (I group), the percentage of chromosomally abnormal fetuses was 34.8%, while in the group of women above 35 (II group), that percentage was 69.2, but there was no statistically significant difference between groups I and II ($\chi^2=3.01 < \chi^2_{(1 \text{ and } 0.05)}=3.841$).

Conclusion Hereditary base defects are a significant cause of spontaneous abortions in early pregnancy. Detection of chromosomal abnormalities provides the opportunity to plan further treatment of reproduction disorders.

Key words: chromosomal aberrations; habitual abortions; reproduction disorders

Bojana PETROVIĆ
Bulevar Arsenija Čarnojevića 25/23, 11070 Novi Beograd
Tel.: 011 311 6810
E-mail: bojanajoksimovic@eunet.yu