

Klinika za ginekologiju i opstetrijicu,* Klinika za dječje bolesti** Medicinskog fakulteta u Pristini

REPRODUKCIJSKI RIZICI NOSITELJA STRUKTURNIH KROMOSOMSKIH RAZMJEŠTANJA

REPRODUCTIVE RISKS IN CARRIERS OF REARRANGEMENT OF CHROMOSOME STRUCTURE

Selim Kolgeci, Shefqet Lulaj,* Mehmedali Azemi***

Izvorni članak

Ključne riječi: balansirane translokacije, kromosomske anomalije, spontani pobačaji

SAŽETAK. *Cilj rada* je ustanoviti koja vrsta balansiranih translokacija nosi veći rizik rađanja nebalansiranog potomstva. *Metode.* Kromosomi su dobijeni iz limfocita periferne krvi po modificiranoj metodi Moorheada i sur., dok je identifikacija kromosoma izvršena metodom G-pruganja (Seabright). *Rezultati.* Prikazani su rezultati citogenetskih ispitivanja pet obitelji. U četiri obitelji, gdje su mirni nositelji bili u krvnom srodstvu, nađena je ista balansirana translokacija 6;17. Od njih su tri žene mirni nositelji balansiranih translokacija: 46, XX, t (6;17) (p22;p13) i jedna muška osoba s kariotipom: 46, XY, t (6;17) (p22;p13). Mirni nositelji ovih balansiranih translokacija imaju smanjenu reproduktivnu sposobnost zbog spontanih pobačaja i rađanja djece s malformacijama. Djeca s razvojnim malformacijama su nositelji parcijalne trisomije 6p i monosomije 17p, koja je nastala zbog 2:2 razdvajanja i adjacent-1 segregacije deriviranih kromosoma i njihovih homologa u tijeku mejoze u majke nositelja balansirane translokacije 6;17. Kod jedne obitelji nađena je balansirana translokacija 8;12 s velikim translokacijskim segmentima: 46, XY, t (8;12) (p12;q12). Žena ovog ispitanika imala je 7 spontanih pobačaja i jedno mrtvorodeno dijete. **Zaključak.** Veći rizik za rađanje djece s malformacijama imaju mirni nositelji balansiranih translokacija s kratkim translokacijskim segmentima.

Original paper

Key words: Balanced translocations, chromosome anomalies, spontaneous miscarriages

SUMMARY. *Objective.* To establish which forms with balanced translocation carry the highest risk for the birth of new unbalanced descendants. *Methods.* Chromosomes have been obtained from lymphocytes of the peripheral blood according to the modified method of Moorehead and al., whereas the identification of chromosomes was done thorough the method of ribbons-G (Seabright). *Results.* Cytogenetic research of 5 families is presented. In four families, where the silent carriers were family relatives, the same translocation 6;17 was found. Out of them three women were silent carriers of balanced translocations: 46, XX, t (6;17) (p22;p13), and a male person with a karyotype: 46, XY, t (6;17) (p22;p13). The production ability of these silent carriers with balanced translocations is reduced due to spontaneous miscarriages and the delivery of children with malformations. Children with congenital malformations are carriers of partial trisomia 6p and monosomy 17p, that has occurred due to the 2:2 disjunction and the adjacent balanced translocation 6;17. Balanced translocation 8;12 with segments of high translocation: 46, XY, t (8;12) (p12;q12) were found in one family. The wife of these examined patient had 7 habitual and one delivered baby. **Conclusion.** It is concluded that the highest risk for the delivery of babies with malformations have the silent carriers of balanced translocations with segments of short translocation.

Uvod

Kromosomske aberacije mogu biti uzrok reproduktivnog neuspjeha ili smanjenja reproduktivne sposobnosti, koja se ispoljava sterilitetom, habitualnim pobačajima ili rađanjem djece s malformacijama.¹ Prema istraživanju Bouéa i sur.² 50% spontanih pobačaja u prvom tromjesečju trudnoće je kromosomski abnormalno. Numeričke aberacije kromosoma, nađene u pobačenih plodova bračnih parova s normalnim kromosomskim komplemenom, najčešće nastaju zbog nerazdvajanja homolognih kromosoma u mejozi. Strukturne aberacije se najčešće prenose s roditelja ili se u manjem broju javljaju kao de novo mutacije.

U obiteljima s visokom učestalošću spontanih pobačaja jedan roditelj može biti nositelj balansirane translokacije i uzrok ponovljenih, habitualnih pobačaja i rađanja nenormalnog potomstva. Prema nalazima Sarto-a i Therman-a u oko 6% bračnih parova sa spontanim pobačajima jedan roditelj je nosilac balansirane translokacije.³

Balansirane translokacije nastaju lomljenjem i pogrešnim prespajanjem dijelova nehomolognih kromosoma, pri čemu kromosomska masa ostaje ista. Te abnormalnosti ne utječu na fenotip nositelja te mogu ostati neprepoznate i imati dugotrajan utjecaj na prokreaciju.⁴ Patogeneza balansiranih translokacija dolazi do izražaja u mejozi tijekom procesa gametogeneze. Nositelji takvih promjena, heterozigoti, podvrgnuti su većem riziku stvaranja abnormalnog potomstva, jer mogu stvarati veliki broj različitih gameta. Kod mirnih nositelja balansiranih translokacija kao rezultat tijekom gametogeneze nepravilnih razdvajanja kromosoma mogu nastati gamete s manjkom ili viškom genetičkog materijala, te normalne i balansirane gamete. Samo dva tipa gameta nose originalan haploidni kromosomski komplement, i to ili sasvim normalan ili sa strukturno izmijenjenim redosljedom. Sve druge gamete su manje ili više nebalansirane i nastaju različitim mehanizmima razdvajanja te segregiranja centromera deriviranih kromosoma i njihovih normalnih homologa. Oplodnja ovih gameta s normalnim gametama dovodi do formiranja plodova s normalnim kariotipom,

sa sindromom delecije, duplikacije ili do nositelja balansirane translokacije kakav je i jedan od roditelja. Intrauterino se razvijaju samo plodovi koji imaju manji manjak ili višak genetičkog materijala, dok su genomski jače nebalansirani plodovi inkompatibilni sa životom, oni se gube prije implantacije, pobacuju se spontano ili umiru uskoro poslije poroda.

Otkrivanje nositelja balansirane translokacije koji imaju rizik stvaranja nebalansiranog potomstva od značaja je za prevenciju rađanja malformiranog djeteta. Rano otkrivanje ovih kromosomskih aberacija, procjena rizika za reprodukciju nositelja i prenatalno citogenetsko ispitivanje ploda je u ovim obiteljima jedini način nepona-
vljanja bolesne djece s razvojnim malformacijama.^{5,6}

Cilj našeg istraživanja je utvrditi koji od oblika balansiranih translokacija nosi veći rizik za rađanje djece s kongenitalnim malformacijama.

Materijal i metode

Citogenetsko istraživanje izvršeno je u pet obitelji koje su imale problem s fertilitetom zbog recipročnih translokacija. Citogenetska analiza vršena je na kromosomima dobivenim kultiviranjem limfocita periferne krvi modificiranom Moorheadovom metodom.⁷ Za točnu identifikaciju kromosoma korištena je standardna G-metoda pruganja po Seabrightovoj.⁸

Rezultati

U citogenetskom laboratoriju Ginekološko-opstetričke klinike Medicinskog fakulteta u Prištini analizirane su citogenetski pet obitelji koje su imale problem s fertilitetom zbog balansiranih translokacija.

Obitelj 1. Ispitanica F. H. (*slika 1, III₄*), dobi 35 godina, upućena je u kliniku na citogenetsko ispitivanje zbog

dva spontana pobačaja i rađanja troje djece s kongenitalnim malformacijama. Ova ispitanica nije imala fenotipskih promjena. Rodila je samo jedno fenotipski zdravo dijete, citogenetski neispitano. Citogenetskom analizom u ispitanice je ustanovljena balansirana translokacija: 46, XX, t(6;17)(p22;p13) (*slika 2*). Kariotip njezina supruga (*slika 1, III₅*) bio je normalan: 46, XY. U ovoj obitelji živorođena malformirana djeca su imala iste kromosomske promjene (parcijalnu trisomiju 6p i parcijalnu monosomiju 17p); kariotip sina S.H.: 46, XY, der(17)t(6;17)(p22;p13) mat. (*slika 3*); kariotip kćeri R.H.: 46, XX, der(17)t(6;17)(p22;p13) mat.; i kariotip drugog sina A.H.: 46, XY, der(17)t(6;17)(p22;p13) mat. Djeca s parcijalnom trisomijom 6p i parcijalnom monosomijom 17p imala su približno iste promjene fenotipa (*slika 4*). Ova djeca su imala laku mentalnu retardaciju, nisko položene uške i oči s bilateralnom ptozom vjeđa. Postojale su i promjene na genitalnim organima (hipospadija) te promjene na unutrašnjim organima (VSD, hipoplazija bubrega).

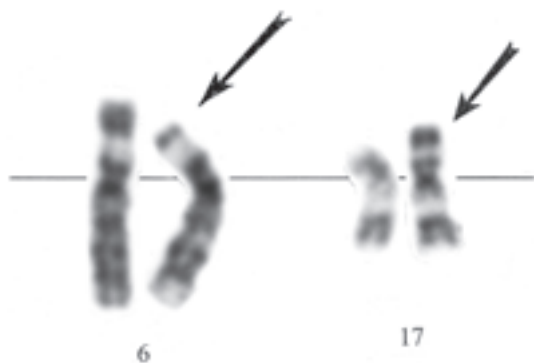
Obitelj 2. Ispitanik H. M. (*slika 1, III₇*), dobi 33 godine, bez fenotipskih promjena, upućen je na citogenetsko ispitivanje radi otkrivanja uzroka spontanih pobačaja. Supruga ovog ispitanika boravila je u Ginekološko-opstetričkoj klinici radi održavanja trudnoće. U cilju otkrivanja uzroka dvaju spontanih pobačaja, u drugom i četvrtom mjesecu trudnoće, osim drugih analiza, urađen je i kariogram koji je bio u granicama normale. Imala je samo jedno fenotipski zdravo muško dijete, koje nije bilo citogenetski ispitivano. Kariotip njena supruga H. M. pokazivao je prisustvo iste balansirane translokacije 6;17 kao u ispitanice F. H. obitelji 1 (46, XY, t(6;17)(p22;p13)).

Obitelj 3. Ispitanica B. O. (*slika 1, III₁₂*), dobi 32 godine, upućena je u kliniku radi otkrivanja uzroka dva spontana pobačaja (oba u prvom tromjesečju graviditeta) i rađanja dva djeteta s malformacijama. Nije rodila ni



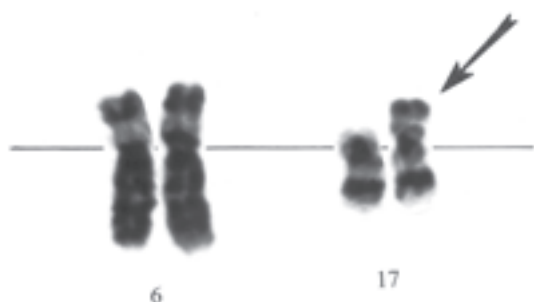
Slika 1. Heredogram obitelji s balansiranom translokacijom 6;17

Figure 1. The heredogram of the family with balanced translocation 6;17



Slika 2. Parcijalni kariotip mirnog nositelja balansirane translokacije: 46, XX, t (6;17) (p22;p13), (ispitanica F. H.)

Figure 2. Partial karyotype of the silent carrier of balanced translocation: 46, XX, t (6;17) (p22;p13), (examinee F. H.)



Slika 3. Parcijalni kariotip djeteta s parcijalnom trisomijom kromosoma 6: 46, XY, der (17), t (6;17) (p22;p13) mat. (ispitanik Sh. H.)

Figure 3. Partial karyotype of the child with the partial chromosome trisomy 6: 46, XY, der (17), t (6;17) (p22;p13) mat. (examinee Sh. H.)



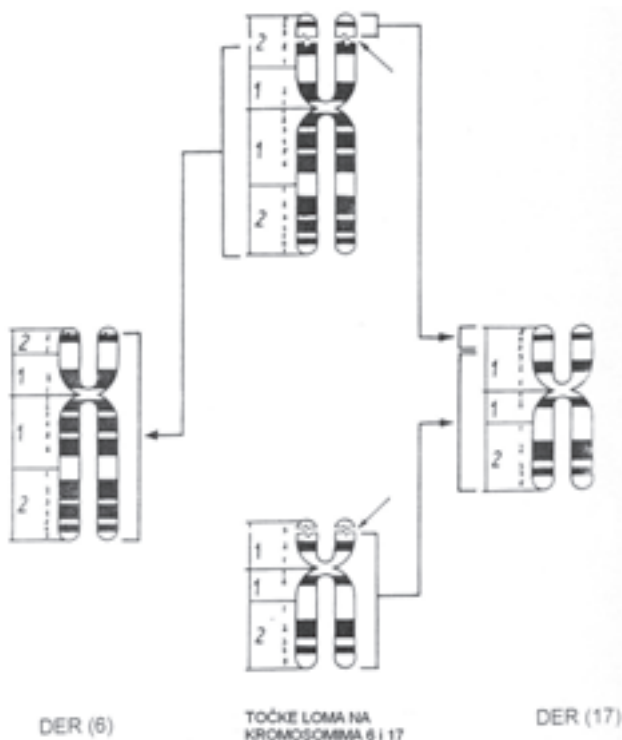
Slika 4. Dijete s parcijalnom trisomijom 6p i monosomijom 17p
Figure 4. The child with partial trisomy 6p and monosomy 17p

jedno zdravo dijete. I ova ispitanica nije imala fenotipskih promjena. Citogenetskim ispitivanjima ove pacijentice otkrili smo istu balansiranu translokaciju u kariotipu kao u ispitanika prve i druge obitelji: 46, XX, t (6;17) (p22;p13). Kariotip supruga (slika 1, III₁₃) ispitanice B. O. bio je normalan: 46, XY. U ovoj obitelji oba živorođena malformirana djeteta imala su iste kromosomske i fenotipske promjene kao i dijete s malformacijama u prvoj obitelji. Kariotip kćeri (propozite K.O.) bio je: 46, XX, der (17), t (6;17) (p22;p13) mat. Kariotip drugog djeteta (propozitusa I. O.) bio je: 46, XY, der (17), t (6;17) (p22;p13) mat.

Obitelj 4. Ispitanica S. H. (slika 1, III₁₄), dobi 29 godina, upućena je u kliniku na citogenetsko ispitivanje zbog dva spontana pobačaja u drugom i trećem mjesecu trudnoće i rađanja dvoje djece s kongenitalnim malformacijama. Nije rodila ni jedno zdravo dijete. Citogenetskom analizom ispitanice ustanovljena je balansirana translokacija 6;17, slična kao u tri predhodne obitelji: 46, XX, t (6;17) (p22;p13). Kariotip njezina supruga bio je u granicama normale: 46, XY. Djeca s kongenitalnim malformacijama ovog bračnog para imala su isti nebalansirani kariotip i istu kliničku sliku kao djeca iz obitelji 1. i 3. Kariotip prvog sina (N. H.) bio je: 46, XY, der (17), t (6;17) (p22;p13) mat., a kariotip drugog sina (B.H.): 46, XY, der (17), t (6;17) (p22;p13) mat.

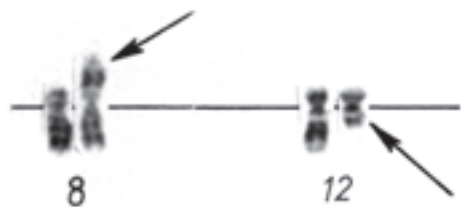
Iz heredograma na slici 1. se vidi da su mirni nositelji ove četiri obitelji bili u krvnom srodstvu, a imali su i identične balansirane translokacije 6;17. Ovdje se radi o jednoj obiteljskoj translokaciji koja je rasprostranjena vertikalno i horizontalno u mnogo članova ove šire obitelji. Za procjenu rizika rađanja djece s kongenitalnim malformacijama ove obitelji nužno je bilo definirati mjesto loma na kromosomima koji učestvuju u translokacijama.

U našeg ispitanika s balansiranom translokacijom 6;17, prijelom na kratkom kraku kromosoma 6 je zahvatio traku p22 i na kratkom kraku kromosoma 17 traku p13. Kao rezultat ovih prijeloma i premještanja kratkog kraka kromosoma 6 distalno od regije p 22 na distalni dio kratkog kraka kromosoma 17, nastala je balansirana translokacija 6;17 (slika 5.). Ovaj tip balansirane translokacije



Slika 5. Shematski prikaz nastanka balansirane translokacije 6;17 i deriviranih kromosoma: der (6) i der (17)

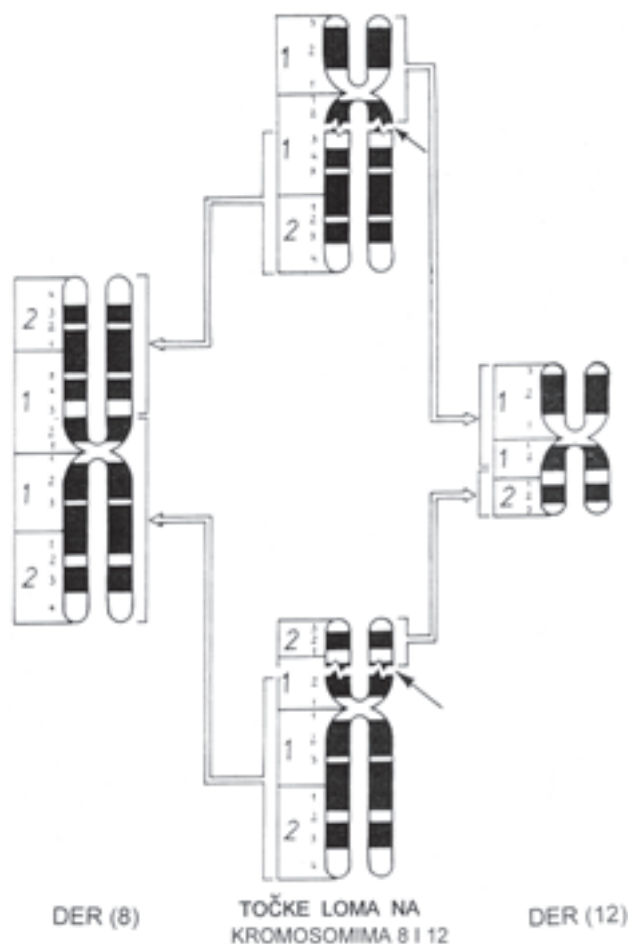
Figure 5. Schematic presentation of the creation of balanced translocation 6;17 and derived chromosomes der (6) and der (17)



Slika 6. Parcijalni kariotip mirnog nositelja balansirane translokacije: 46, XY, t(8;12) (p12;q12) (ispitanik S. R.)

Figure 6. Partial karyotype of the silent carrier of balanced translocation: 46, XY, t(8;12) (p12;q12) (examinee S. R.)

možemo označiti i proširenim sistemom: 46, XX, t(6 : 17) (6q ter → 6 p 22 : : 17 p13 → 17pter; 17q ter → 17p13 : : 6 p 22 → 6 pter). Probandov kariotip može se definirati: 46, XY, der(17), t(6; 17) (p22; p13) mat. Kromosomi uključeni u translokaciju su opisani kao: der(6) (6qter → 6p22 : : 17p13 → 17pter) i der(17) (17q ter → 17p13 : : 6p22 → 6 pter). Veći dio kromatinskog segmenta u der(17) potječe od kromosoma 6, a propositus nosi duplikaciju 6p22 → pter i deficit dijela 17p13 → pter. Ova duplikacija kromosoma 6 i deficit kromosoma 17 je uzrok nenormalnog razvoja djece u gore opisanim obiteljima.



Slika 7. Shematski prikaz nastanka balansirane translokacije 8;12 i deriviranih kromosoma: der(8) i der(12)

Figure 7. Schematic presentation of created balanced translocation 8;12 and derived chromosomes: der(8) and der(12)

Budući da među ispitivanom djecom ovih obitelji nisu nađena živorođena s parcijalnom monosomijom kromosoma 6 i parcijalnom trisomijom kromosoma 17, mogli bismo pretpostaviti da deficit 6p22 → pter i duplikacija dijela 17p13 → pter je uzrok smrtnosti ploda i spontanog pobačaja u tijeku intrauterinog razvoja.

Obitelj 5. Ispitanik S. R. dobi 29 godina, bez vidljivih promjena u fenotipu, upućen je na citogenetsko ispitivanje radi otkrivanja uzroka spontanijih pobačaja. Žena ovog ispitanika ležala je u klinici radi održavanja trudnoće. U cilju otkrivanja uzroka sedam spontanijih pobačaja u drugom, trećem i četvrtom mjesecu graviditeta i jednog mrtvorodenog djeteta, osim drugih analiza, urađen je i kariogram, koji je bio u granicama normale. Citogenetskim ispitivanjem supruga S. R. otkrivena je balansirana translokacija: 46, XY, t(8;12) (p12;q12) (slika 6.).

Duplikacija segmenta 12q12 → 12qter s deficitom dijela 8p12 → 8pter i deficit segmenta 12q12 → 12qter s duplikacijom dijela 8p12 → 8pter su inkompatibilni sa životom, prema tome i uzrok smrtnosti ploda i spontanog pobačaja, u tijeku intrauterinog razvoja (slika 7).

Rasprava

Kromosomske aberacije su uzrok spontanijih pobačaja i reprodukcijskih poremećaja u humanojoj populaciji. Dobiveni podaci o učestalosti kromosomskih aberacija u pobačenim plodovima različiti su od autora do autora i ovisni su prvenstveno o gestacijskoj dobi. Citogenetska istraživanja ograničena samo na rane spontane pobačaje (u prvom tromjesečju trudnoće) otkrivaju u 50–60% plodova kromosomske aberacije.^{2,9} Napredovanjem trudnoće udjel kromosomskih aberacija u spontanijim pobačajima je sve manji i iznosi 30% u drugom tromesečju, odnosno 5% na kraju šestog mjeseca trudnoće.¹⁰

Većina autora su svoja istraživanja usmjerila na populaciju bračnih parova sa spontanijim pobačajima. Analizirajući rezultate citogenetskih istraživanja drugih autora može se zaključiti da se oko 70% od sveukupno nađenijih kromosomskih aberacija u bračnih parova sa spontanijim pobačajima odnosi na balansirane translokacije, a manji postotak na aneuploidije spolnijih kromosoma ili inverzije.^{11,12}

Balansirane translokacije prenose se sa roditelja ili se javljaju kao de novo mutacije. Kao što je rečeno, balansirane translokacije 6;17 u četiri obitelji našeg rada nisu nastale de novo već su naslijeđene od nekog mirnog nositelja prethodnijih generacija. Balansirane translokacije 6;17 kod ispitanika našeg rada su rezultat 2 : 2 razdvajanja i alternativne segregacije deriviranih kromosoma i njihovijih homologa tijekom mejoze u jednog od roditelja s balansiranom translokacijom 6;17. Djeca s razvojnim malformacijama u obiteljima s balansiranom translokacijom 6;17, nositelji su parcijalne trisomije 6p i parcijalne monosomije 17p, koja je nastala zbog 2 : 2 razdvajanja i adjacent-1 segregacije deriviranih kromosoma i njihovijih homologa tijekom mejoze u majke koja je mirni nositelj balansirane translokacije 6;17.

Budući da se translocirani kromosom (markirani kromosom) 17 nasljeđuje, proband s parcijalnom trisomijom 6p, ako doživi odraslo doba i bude fertilan, svoj translocirani kromosom, pa prema tome i svoju malformaciju (teoretski) prenosi na svoje potomstvo s rizikom 50%, ukoliko ne dolazi u obzir selektivna prednost normalnih gameta nad gametama s translociranim kromosomima.

Među živorođenim potomcima u ovim obiteljima nisu nađeni potomci s parcijalnom monosomijom 6p i parcijalnom trisomijom 17p, koji nastaju kao rezultat 2 : 2 razdvajanja i adjacent-1 segregiranja. Iz ovoga možemo pretpostaviti da samo gamete nastale 2 : 2 disjunkcijom i alternativnom segregacijom i gamete s parcijalnom trisomijom 6p i parcijalnom monosomijom 17p, koje nastaju kao rezultat 2 : 2 razdvajanja i adjacent-1 segregiranja, daju živorođene potomke, dok su svi drugi disbalansi, nastali bilo kojim načinom disjunkcije i segregacije, preveliki da plod preživi do termina. Balansirana translokacija 8;12 otkrivena u obitelji 5 uzrok je sedam spontanih pobačaja i jednog mrtvorodenog djeteta. To znači da nositelji balansiranih translokacija našeg rada nose rizik spontanih fetalnih gubitaka i rizik rađanja nebalansiranog potomstva. Zbog toga je predviđanje rizika za reprodukciju ovih nositelja balansiranih translokacija od velike važnosti.

Neki su autori svoja istraživanja usmjerili na citogenetsko ispitivanje obitelji s balansiranim translokacijama, sa ciljem da se odredi rizik za reprodukciju nositelja, odnosno rizik rađanja djeteta s razvojnim malformacijama zbog nebalansiranog kariotipa.^{13,14} Način otkrivanja balansiranih translokacija, oblik pahitenskog dijagrama i veličina uključenih segmenata u translokaciju omogućava kod nositelja balansiranih translokacija grubu prognozu rizika za rađanje nebalansiranog potomstva.⁴ Ako je kromosomska balansirana translokacija otkrivena kroz bolesno dijete s razvojnim malformacijama, zbog parcijalnih aneuploidija, koje su posljedica roditeljske balansirane translokacije, rizik ponavljanja je visok oko 20%; ukoliko je balansirana translokacija otkrivena tijekom ispitivanja bračnih parova s ponavljajućim spontanim pobačajima, rizik rađanja nebalansiranog potomstva je manji, oko 5%.^{15,16}

Otkrili smo balansirane translokacije 6;17 u naših ispitanika kroz bolesnu djecu s razvojnim malformacijama. Na osnovi ovog podatka, kod nositelja balansirane translokacije 6;17 rizik ponavljanja bolesnog djeteta s razvojnim malformacijama je visok, oko 20%. Kao dobar dokaz ovoga je odnos između broja zdrave i bolesne djece nađene u ovim obiteljima. Kod 4 obitelji, od 9 živorođene djece 7 su bila s razvojnim malformacijama (*slika 1*). Balansiranu translokaciju 8;12 otkrili smo tijekom ispitivanja bračnih parova s ponavljajućim pobačajima. Prema tome, kod nositelja balansirane translokacije 8;12 rizik rađanja nebalansiranog potomstva je manji, oko 5%.

Jalbert i Sele predlažu prognoziranje očekivanog rizika pojave disbalansa za svakog nositelja balansiranih translokacija pomoću crtanja (i promatranja) pahitenskog dijagrama, jer oni nalaze tipične karakteristike pojedinih kvadrivalenata (pahitenskih križeva), koji su u nositeljima

balansiranih translokacija predisponirani za određene mehanizme disjunkcija i segregacija.¹⁷ Ovi su autori uočili da su u nositeljima balansiranih translokacija pahitenski križ s kratkim (vertikalnim) translokacijskim segmentima (TS) i dugim (horizontalnim) centralnim segmentima (CS) predisponirani za adjacent-1 segregaciju. Ovde je zbir duljina CS veći od zbira TS. Jedan od translokacijskog segmenata vrlo kratak, često telomera (ili kratak krak akrocentrika). Pahitenski križ s dugim vertikalnim (TS) i kratkim horizontalnim (SC) segmentima, u nosioca balansiranih translokacija predisponirani su za adjacent-2 segregaciju. U ovom slučaju zbroj CS manji je od zbroja TS.

Pahitenski dijagram koji se formira u mejozi kod nositelja balansiranih translokacija 6;17, nađen u našem uzorku, s kratkim je vertikalnim translokacijskim segmentima i s dugim horizontalnim (centralnim) segmentima. U ovom slučaju zbroj duljina centralnih segmenata je mnogo veći od zbroja duljina translokacijskih segmenata. Gotovo sva živorođena djeca u ovim obiteljima su s parcijalnom trisomijom 6p i parcijalnom monosomijom 17p, koje su nastale zbog 2:2 razdvajanja i adjacent-1 segregacije deriviranih kromosoma i njihovih homologa u mejozi kod majke. Prema tome i nositelji balansiranih translokacija 6;17, otkriveni u našem uzorku, predisponirani su za 2 : 2 razdvajanje i adjacent-1 segregaciju, tako da su naši nalazi u skladu s navodima Jalberta i Selea.

Pahitenski dijagram koji se formira u mejozi kod nositelja balansirane translokacije 8;12, nađen u našem uzorku, ima duge vertikalne segmente. Prema tome, nositelj balansirane translokacije predisponiran je za 2 : 2 razdvajanje i adjacent-2 segregaciju.

Za predviđanje rizika nositelja Stene¹⁸ predlaže ove kriterije:

1. *Visoki rizik* za rađanje nebalansiranog potomka prognozira se ako je mogući kromosomski disbalans mali (nizak) i može se odvijati kroz česte disjunkcijske segregacijske mehanizme. Ovo se obično događa kad je mjesto loma u jednom kromosomu u telomernom, a u drugom kromosomu mjesto loma separira segment koji je u trisomičnom ili monosomičnom stanju kompatibilan sa životom.
2. *Niski rizik* se prognozira ako je mogući kromosomski disbalans nizak (mali), ali se ostvaruje rijetkim disjunkcijsko-segregacijskim mehanizmima.
3. *Vrlo niski rizik* se prognozira ako je mogući kromosomski disbalans velik, a može se ostvariti samo rijetkim disjunkcijsko-segregacijskim mehanizmima. Ovo je moguće kada je, na primjer, nositelj balansirane translokacije muška osoba i mjesto loma u intermedijarnom segmentu, segmenti su s velikom količinom genetskog materijala, a disbalans je ostvariv samo kroz adjacent-2 ili 3:1 mehanizam (dakle kroz rjeđe mehanizme).

Prema kriterijima Stene-a nositelji balansiranih translokacija 6;17 (*slika 1*, III...), nađeni u našem radu, mogu

posjedovati visoki rizik za rađanje nebalansiranog potomka jer one mogu proizvoditi male potencijalne disbalanse koji su kompatibilni sa životom, a do njih se dolazi relativno čestim disjunkcijsko-segregacijskim mehanizmima (2:2 razdvajanjem i adjacent-1 segregacijom). Kao što je i ranije spomenuto, mjesto loma u jednom kromosomu (kromosom 17) je u telomernoj regiji, dok u drugom kromosomu (kromosom 6) mjesto loma separira segment koji je u trisomičnom stanju (trisomija 6p) kompatibilan sa životom. Kod četiri obitelji iz našeg rada na ovakav je način nastalo sedam živorođene disbalansirane djece. Ovi su nastali 2:2 razdvajanjem i adjacent-1 segregacijom, i svi 7 su nositelji parcijalne trisomije kromosoma 6p i parcijalne monosomije 17p.

Prema kriterijima Stenea, nositelj balansirane translokacije 8;12, nađen u našem radu, posjeduje vrlo nizak rizik za rađanje nebalansiranog potomaka, jer on može proizvesti velike potencijalne disbalanse koji su inkompatibilni sa životom, a do njih se dolazi rijetkim disjunkcijskim-segregacijskim mehanizmom. Također, nositelj ove balansirane translokacije je muška osoba i mjesto loma je u intermedijarnom segmentu, a disbalans je ostvariv samo kroz adjacent-2 ili 3:1 mehanizam. Kao dobar dokaz ovoga što je rečeno služi realno stanje reproduktivne sposobnosti u ovoj obitelji. Supruga nositelja ove balansirane translokacije imala je sedam habitualnih pobačaja i ni jedno normalno živorođeno dijete. To znači da nositelj ovakvog oblika balansirane translokacije posjeduje veliki rizik za spontane pobačaje.

Svi kriteriji za procjenu rizika nositelja pokazuju da su nositelji balansiranih translokacija 6;17 našeg rada pod visokim rizikom rađanja bolesnog djeteta s razvojnim malformacijama, zbog parcijalnih aneuploidija (zbog trisomije 6p i monosomije 17p), koje su posljedica roditeljske balansirane translokacije.

Preventiva i jedini način neponavljanja bolesne djece u ovim obiteljima je prenatalno citogenetsko istraživanje ploda – amniocenteza. Zbog toga se ovim osobama u sljedećoj trudnoći savjetuje rana amniocenteza radi kariotipiziranja ploda.

Zaključak

Balansirane translokacije kod ispitanika našeg rada su uzrok smanjenja reproduktivne sposobnosti. Temeljeći procjenu rizika na kriterijima drugih autora, zaključili smo da su nositelji balansiranih translokacija 6;17 pod visokim rizikom rađanja bolesnog djeteta s razvojnim malformacijama, zbog trisomije 6p i monosomije 17p, te za spontane pobačaje zbog parcijalne monosomije 6p i parcijalne trisomije 17p. Nositelj balansirane translokacije 8;12 nosi vrlo nizak rizik za rađanje nebalansiranih potomaka i velik rizik za spontane pobačaje.

Članak primljen: 24. 04. 2004.; prihvaćen: 5. 11. 2004.

Literatura

- Zergollern Lj, Barišić I. Kromosomske abnormalnosti u parova s ponavljanim spontanim pobačajima. *Acta Med Iug* 1985;39:157–70.
- Boue J, Boue A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotype spontaneous human abortions. *Teratology* 1975;12:11–26.
- Sarto E, Therman E. Large translocation t(3q::4p+) as probable cause for semisterility. *Fertil Steril* 1976;27:784–9.
- Zergollern Lj, Hitrec V, Polak J. Recipročna translokacija otkrivena kroz probanda s nebalansiranim kariotipom-parcijalna trisomija 10q. *Acta Med Iug* 1984;38:203–312.
- Yoings S, Ellis K, Ennis S, Barber J, Jacobs P. A study of reciprocal translocations and inversions detected by light microscopy with special reference to origin, segregation and recurrent abnormalities. *Am J Med Genet* 2004;126:46–60.
- Adžić S, Mijin K, Šulović V, Marović S, Krstić M. Hromozomi i fertilitet translokacije 13:15 i 13:18 i spontani pobačaj. *Jugoslav Ginekolo Opstet* 1981;21:23–5.
- Moorhead P, Novell P, Mellman W. Chromosome preparation of leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 1960;20:613–4.
- Seabright M. A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* 1971;2:917–27.
- Kajii T, Ohama K, Nikawa N, Ferrier A, Avirachan S. Banding analysis of abnormal karyotypes in spontaneous abortion. *Am J Hum Genet* 1973;25:539–47.
- Kajii T, Ferrier A. Cytogenetics of aborters and abortuses. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131:33–8.
- Yu My, Chen YI, Qiu J. Cytogenetic analysis on patients with a history of spontaneous abortion. *ZHejiang Da Xue Bao Yi Xue Ban* 2002;31:375–8.
- Zakowski JL, Raffel LJ, Mc Daniel LD, Schwartz S. A paternal balanced translocation [t(7;22)(q32;q13,3)] leading to reciprocal unbalanced karyotypes in two consecutive pregnancies. *Ann Genet* 1990;33:113–6.
- Midro AT, Rutkowski S, Stene J. Experiences with risk estimates for carriers of chromosomal reciprocal translocations. *Clin Genet* 1992;42:113–22.
- Neri G, Serra A, Campana M, Tedeschi B. Reproductive risk for translocation carriers: Cytogenetic study and analysis of pregnancy outcome in 58 families. *Am J Med Genet* 1983;16(4):535–61.
- Ferguson-Smith MA. Prenatal chromosome analysis and its impact on the birth incidence of chromosome disorders. *Br Med Bull* 1983;39:339–64.
- Davis JR, Rogers BB, Hagaman RM, Thies CA, Veomett IC. Balanced reciprocal translocations: risk factors for aneuploid segregant viability. *Clin Genet* 1985;21(1):1–19.
- Jalbert P, Sele B, Jalbert H. Reciprocal translocations: A way to predict the mode of imbalanced segregation by pachytene diagram drawing. A study of 151 human translocations. *Hum Genet* 1980;55:209–22.
- Stene J, Stengel-Rutkowski S. Genetic risk for familial reciprocal translocations with special emphasis on those leading to 9p, 10p and 12p trisomies. *Ann Hum Genet.* 1980;54:413–16.

Adresa autora: Doc. dr. sc. Selim Kolgeci, Klinika za ginekologiju i opstetriciju, Medicinski Fakultet, 38 000 Pristina; e-mail: selimab2000@yahoo.com