

Ana Milošević Đerić^{*1}, Milena Aćimović¹, Boško Ristanović¹,
Mirjana Kokošar-Paunović¹, Rade Marković, Dragoslav Arsić,
Branka Bacotić¹, Vesna Jakovljević, Gordana Šošić²,
Tanja Novaković²

INCIDENCA HROMOZOMSKIH ABERACIJA OTKRIVENIH PRENATALNO METODOM AMNIOCENTEZE U OPŠTOJ BOLNICI UŽICE U PERIODU 2006–2014. GODINE

Abstrakt: Cilj rada. Glavni cilj ovoga rada je da se prikažu po prvi put rezultati prenatalne dijagnostike, incidenca hromozomskih aberacija, u Opštoj Bolnici Užice sa posebnim osvrtom na trizomiju hromozoma 21.

Metode. Ovim radom obuhvaćena je grupa od 749 trudnica kojima je urađena invazivna prenatalna dijagnostika metodom amniocenteze u periodu od septembra 2006. do avgusta 2014. godine na Odeljenju ginekologije i akušerstva. Ukupan broj porođenih žena u istom vremenskom periodu je bio 12 447. Analiza kariotipa iz *in vitro* kultivisanih fetalnih ćelija rađena je standardnim tehnikama na Citogenetskom odeljenju Kliničkog Centra Kragujevac. Svi sakupljeni podaci su analizirani i prizani su grafički.

Rezultati. Citogenetskom analizom otkriveno je 29 hromozomskih aberacija ploda (3,9%). Od ukupnog broj a hromozomskih aberacija bilo je 14 nebalansiranih hromozomskih rearanžmana (48%) i 15 balansiranih hromozomskih aberacija (52%). Otkriveno je sedam trizomija hromozoma 21, jedna triploidija, jedna delecija, jedna duplikacija, dve trizomije u mozaiku, dve numeričke aberacije polnih hromozoma. Balansiranih hromozomskih rearanžmana otkriveno je 15 i to inverzija hromozoma 9. Trizomija 21 čini 24% od svih ukupnih hromozomskih aberacija, odnosno 50% od svih otkrivenih nebalansiranih rearanžmana hromozoma. Incidenca Daunovog sindroma dijagnostifikovanog prenatalno iznosi jedan u 107 amniona.

Ključne reči: prenatalna dijagnostika, amniocenteza, hromozomske aberacije

* Ana Milošević-Đerić, Zdravstveni centar Užice, Milosa Obrenovica 17, mail: ana.mdjeric@gmail.

¹ Odeljenje ginekologije i akušerstva, Zdravstveni centar Užice, Milosa Obrenovica 17, 31 000 Užice, Srbija

² Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Kragujevac, Zmaj Jovina 2, 34000 Kragujevac, Srbija

Abstract: Objective. The main objective of this paper is to present for the first time results of prenatal diagnosis, the incidence of chromosomal aberrations, in the General Hospital Uzice, with special reference to trisomy 21.

Methods. This study included a group of 749 pregnant women who underwent invasive prenatal diagnosis using amniocentesis between September 2006th to the August 2013th at the Department of Gynecology and Obstetrics. The total number of delivered women during the same time period was 12 447. Karyotype analysis of in vitro cultured fetal cells was performed using standard techniques on Cytogenetic Department, Clinical Center Kragujevac. All collected data were analyzed and even acknowledge the graphic.

Results. Cytogenetic analysis revealed 29 fetal chromosomal abnormalities (3,9%). From the total number of chromosomal aberrations was revealed 14 unbalanced chromosomal rearrangements (48%) and 15 balanced chromosomal aberrations (52%). The seven trisomy of chromosome 21, one triploidy, one deletion, one duplication, two mosaic trisomies, two numerical aberrations of sex chromosomes were detected. The balanced chromosomal rearrangements revealed 15 inversion of chromosome 9. Trisomy 21 makes 24% of all total chromosomal aberrations and 50% of unbalanced rearrangements. The incidence of Down syndrome prenatally dijagnostifikovanog is one of 107 amnion.

Keywords: prenatal diagnosis, amniocentesis, chromosomal aberrations.

Uvod

Hromozomske aberacije (lat. aberatio-odstupanje od normalnog) su promene u genomu koje obuhvataju cele hromozome ili njihove delove, odstupanje od normalne građe, broja i, ili oblika hromozoma (1). Aberacija može zahvatiti bilo koji hromozom ili hromozomski region, a kliničke posledice zavise od prirode genetičkog materijala i opsega zahvaćenog regiona, odnosno broja i prirode zahvaćenih gena. Hromozomske aberacije se javljaju sa učestalošću od približno 7,5 %. Međutim hromozomske aberacije najčešće dovode do velikih malformacija ploda što uzrokuje rane spontane pobačaje tako da se učestalost hromozomskih aberacija kod rođenih beba smanjuje se na 0,6 %. Najnovije studije su pokazale da 15% urođenih anomalija otkrivenih kod dece pre navršene 1. godine života čine hromozomske aberacije (2). U zavisnosti od toga da li predstavljaju promene u građi ili broju hromozoma razlikuju se dva tipa : numeričke aberacije (promene u broju hromozoma) i strukturne aberacije (promene u građi hromozoma). Strukturne aberacije nastaju kao posledica hromozomskih prekida pri čemu može doći do gubitka genetičkog materijala, premeštanja prekinutog hromozomskog fragmenta na drugi hromozom ili na drugo mesto u okviru

istog hromozoma. Kao posledica ovakvih strukturnih promena dolazi do promene u linearnom rasporedu gena. Strukturne aberacije se mogu podeliti na balansirane i nebalansirane. Podela na balansirane i nebalansirane strukturne aberacije zavisi od toga da li je ukupna količina genetičkog materijala promenjena ili ne. Ako je ukupna količina genetičkog materijala neizmenjena, samo je izmenjen linearni raspored gena, reč je o balansiranoj aberaciji. Nosioci balansirane strukturne aberacije su fenotipski normalni, ali nose visok rizik za dobijanje aberantnog potomstva. Kod nebalansiranih aberacija menja se genska doza, dolazi do genetičkog disbalansa prouzrokovanog ili gubitkom ili umnožavanjem određenih gena što za posledicu ima ispoljavanje patološke kliničke slike kod nosilaca.

Najčešća numerička hromozomska aberacija sa incidencom od približno 1:800 je trizomija hromozoma 21 koja se klinički manifestuje slikom Daunovog sindroma (DS). Prvi put je opisan od strane Thomasa Langdon Dauna 1866. godine. Zajednička klinička slika pacijenata je IQ između 40 do 50, anomalije srca praćene u različitom stepenu anomalijama drugih organa, koso postavljene i široko razmaknute oči, na dlanovima može postojati brazda četiri prsta, nedostatak elasticiteta kože koji daje utisak viška kože na telu i pljosnato lice sa malim nosom. Valentin i saradnici su 1968. godine su prvi prenatalno otkrili trizomiju 21 hromozoma iz uzorka plodove vode i od tada je moguće uraditi prenatalno otkrivanje Daunovog sindroma kod trudnica ranom amniocentezom (3). U najvećem broju slučajeva Daunov sindrom je posledica viška jednog hromozoma 21 i nastaje usled nerazdvajanja hromozoma u mejozi I kod majke (4). Samo se u malom broju slučajeva javlja takozvani translokacioni Daun koji nastaje kao posledica prisustva Robertsonove translokacije između hromozoma 21 i nekog drugog akrocentričnog hromozoma kod jednog od roditelja. Uočena je veza između starosti trudnice i incidence Daunovog sindroma. Tako, na primer, verovatnoća da žena od 30 godina rodi dete sa Daunovim sindromom iznosi 1 : 910, za ženu od 35 godina 1 : 350, dok je kod žena od 40 godina ta verovatnoća znatno veća i iznosi 1 : 100. Važno je istaknuti da kod 10–24% trudnoća s trizomijom 21 dolazi do spontanog pobačaja tokom drugog trimestra, pa je stvarna incidenca Daunovog sindroma viša, kao i rizik, tako da u drugom trimestru, za tridesetpetogodišnju trudnicu iznosi 1 : 270 (5). Najpouzdaniji metod za detekciju Daunovog sindroma je amniocenteza, koja se radi između 16. i 18. Nedelje gestacije, a najčešća indikacija za amniocentezu jesu godine života trudnice (> 35).

Pored godina starosti indikacija za prenatalnu dijagnostiku su patološke vrednosti biohemiskih markera u prvom i drugom trimestru trudnoće izolovanih iz seruma trudnice. U prvom trimestru trudnoće određuju se vrednosti dva markera (Free beta hCG-slobodni beta horion gonadotropin i PAPPA-pregnancy associate plasma protein A) i zajedno sa rezultatima debljine NT (nuhalne translucencije) ploda izračunava se individualni rizik primenom PRISKA standardizovane kompjuterske metode (9). Na ovaj način se može izračunati rizik za postojanje ploda sa Daunovim i Edvardsovim sindromom. Biohemijski fetalni markeri, čije se koncentracije ispituju u drugom tri-

mesru trudnoće (tripl testom AFP-alfa fetoprotein, HCG-ukupni horion gonadotropin i uEstriola-nekonjugovani estriol) su od značaja u izračunavanju individualnog rizika trudnica u proceni postojanja ploda sa aneuploidijama kao i na prisustvo određenih defekata u razvoju nervne cevi (6).

Pored trizomije hromosoma 21 najčešće se javljaju u populaciji i trizomije hromosoma 18, 13 kao i aneuploidije polnih hromosoma. Trisomija 18 ili Edwardsov sindrom javlja se incidencijom oko 1:5000 živorođene dece. Fenotip nosioca trisomije 18 karakteriše mentalna retardacija, intrauterini zastoje u rastu, kranio - facijalne anomalije, nisko usađene uši, mala usta, uske palpebralne fisure, kratak palac na nozi, atrezija jednjaka, traheo - ezofagealna fistula, spina bifida (7,8). Trisomija 13 ili Patau sindrom se javlja sa incidencijom oko 1:12000 živorođene dece. Za fenotip nosioca je karakteristična mikrocefalija, anomalije neuralne, kongenitalna anomalija srca, anomalija bubrega i anomalije polnih organa (7,8). Od promena u broju polnih hromosoma najčešće su momozomija hromozoma X poznata kao Turnerov sindrom, Klinefelterov sindrom (47,XXY) (9,10).

Glavni ciljevi ovog rada bili su da se utvrdi učestalost hromozomskih aberacija dijagnostifikovanih prenatalno metodom amniocenteze u period od 2006-2014. godine na Odeljenju ginekologije i akušerstva Opšte bolnice Užice da bi se utvrdio značaj prenatalne dijagnostike za prevenciju rađanja dece prvenstveno sa Daunovim sindromom kao i drugim hromozomskim aberacijama. Poseban naglasak u radu je na incidenci Daunovog sindroma, dijagnostifikovanog prenatalno u odnosu na incidenciju ostalih hromozomskih aberacija.

Material i metode

Retrospektivnom studijom obuhvatili smo grupu od 749 trudnica, kojima je urađena invazivna prenatalna dijagnostika na Odeljenju ginekologije i akušerstva Opšte bolnice Užice u period od 2006-2014. godine.

Indikacije za prenatalnu dijagnostiku su bile starost trudnice (iznad 35 godina); rezultati biohemijskih analiza fetalnih markera u serumu trudnice dobijenih prenatalnim skriningom; genetičko opterećenje u porodici nasledna bolest u porodici; plod ili rođeno dete sa multipnim kongenitalnim anomalijama; prisustvo balansiranog hromozomskog rearanzmana (recipročne translokacije, Robertsonove translokacije, inverzije) kod jednog od supružnika.

Amniocite su dobijane punkcijom amniotske tečnosti kod trudnica u 16-18-toj nedelji gestacije. Amniocite su kultivisane u *in vitro* uslovima 10-20 dana. Hromozomi su izolovani standardnim tehnikama preparacije. Nakon preparacije hromozomski preparati bojeni su klasičnom tehnikom bojenja i tehnikom G traka a zatim su analizirani na svetlosnom mikroskopu. Neuspeh kultivisanja ćelija javlja se kod manje od 1%.

Pre svake intervencije trudnica je u pisanom obliku dobila vrlo precizne informacije o vrsti intervencije i vrsti njenog izvođenja, o riziku metode i mogućim komplikacijama. Trudnice su informisane da se datom analizom ispitivao samo određeni problem, a ne zdravstveno stanje ploda u celini. Odluku o nastavku ili prekidu trudnoće donosila je trudnica posle detaljnog razgovora o problemu s timom stručnjaka koji čine ginekolog, pedijatar i genetičar, kao i Etički komitet koji donosi konačnu odluku o ishodu trudnoće.

Statistička analiza je uključila metod deskripcije. Prikaz podataka dat je u vidu procentualnih vrednosti. Rezultati su prikazani uz pomoć grafikona i tabelarno.

Rezultati

U našem radu u period od septembra 2006. do avgusta 2014. godine urađeno je 749 amniocenteza. Ovom studijom obuhvaćene su samo pacijentkinje kod kojih je prenatalna dijagnostika rađena metodom amniocenteze na Odeljenju ginekologije i akušersta Opšte bolnice Užice. Ukupan broj porođenih trudnica u toku osam godina iznosio je 12 447 uključujući i grupu trudnica kojima je rađena amniocenteza. U ispitivanom vremenskom period prosečno oko 6% trudnica je bilo obuhvaćeno invazivnom prenatalnom dijagnostikom. Indikacije za invazivnu prenatalnu dijagnostiku analizom kariotipa ploda iz kultivisanih amniocita su u 63% slučajeva bile godine trudnice (trudnice starije od 35 godina), zatim kod 34% trudnica indikacije su bile patološki nalaz biohemiskih markera skrininga prvog i drugog trimestra trudnoće. Pozitivna porodična anamneza je bila indikacija samo u 3% slučajeva (Slika 1).

Na osnovu naših rezultata može se uočiti trend porasta broja amniocenteza u toku sedmogodišnjeg skrininga. Od septembra 2006. godine broj amniocenteza je iznosio 16. U toku 2007. godine taj broj je porastao i iznosio 72 trudnice. U 2008. godini broj amniocenteza je bio 79. 2009. godine bilo je 66 amniocenteza. 2010. godine urađeno je 89, 2011. godine bilo je 85 i 2012. godine urađeno je 104 amniocenteze, a u 2013. godine bile su 149 amniocenteze u 2014. do avgusta je bilo 89 istih.

Citogenetskom analizom otkriveno je 29 hromozomskih aberacija (Tabela 1). Detektovano je 14 nebalansiranih hromozomskih aberacija (48%) i 15 balansiranih hromozomskih aberacija (52%). Detektovano je sedam trizomija hromozoma 21, jedna triploidija, jedna delecija, jedna duplikacija, dve trisomije u mozaiku, dve numeričke aberacije polnih hromozoma. Otkriveno je 15 balansiranih hromozomskih rearanžmana i to inverzija hromozoma 9. Ukupan procenat svih hromozomskih aberacija u ispitivanom uzorku iznosi 3,9% zajedno sa inverzijama, odnosno 1,9% bez balansiranih hromozomskih rearanžmana. Trizomija hromozoma 21 kao najčešća anuploidija čini 24% od svih ukupnih hromozomskih aberacija odnosno 50% od nebalansiranih hromozomskih rearanžmana. Prilikom postavljanja indikacija za invazivnu prenatalnu dijagnostiku korišćeni su preporučeni kriterijumi što pokazuje i činjenica da je na svakih 26 urađenih amniocenteza otkrivena neka hromozomska aberacija.

Amniocentezom otkriveno je sedam Daunovih sindroma. Citogenetskom analizom je detektovano prisustvo 47 hromozoma u kariotipu, sa trizomijom hromozoma 21(47, XX ili 47, XY, +21), tzv. prosta trizomija 21. Indikacije za amniocentezu u četiri slučaja su bile godine starosti trudnica (35, 36, 38 i 42 godine). U tri slučaja indikacija su bile patološke vrednosti dabl testa. Svih sedam trudnoća su na zahtev roditelja i u skladu sa odlukom Etičkog komiteta prekinute.

Pored trizomije 21 u ispitivanom vremenskom period citogenetskom analizom otkrivena je jedna triploidija. Hromozomska aberacija 69 XXX je detektovana kod fetusa nakon amniocenteze. Pacijentkinja je imala 25 godina i amniocenteza je rađena zbog loše vrednosti biohemiskog skrininga prvog trimestra. Trudnoća je na zahtev pacijenta i Etičke komisije prekinuta.

Prenatalno je otkriven mozaični kariotip hromozoma 20 kod pacijentkinje tokom rutinske prenatalne analize amniocentezom indikovane starošću trudnice. Trizomija je otkrivena u 53% analiziranih ćelija. Detaljan ultrazvučni pregled nije pokazao nikakve promene u razvoju ploda, kao ni anomalije odnosno zastoj u razvoju. Analizom kariotipa fetusa iz krvi bebe tokom kordocenteze, nije pokazano prisustvo mozaika. Bez obzira na rezultat kordocenteze i ultrazvučnog nalaza roditelji su detaljno obavesteni na Genetičkom savetovalištu o mogućim posledicama prenatalno otkrivenog mozaika hromozoma 20. Odlučili su da zadrže trudnoću nakon čega je rođena muška beba normalnog fenotipa bez kliničkih znakova anomalija.

Prenatalno je otkriven mozaični kariotip hromozoma 17 kod pacijentkinje starije od 35 godina.

Numeričke aberacije polnih hromozoma su otkrivene u dva slučaja. Kod trudnice usled godina starosti urađena je prenatalna analiza kariotipa ploda i rezultat je pokazao kariotip fetusa 47 XYY. Trudnoća je zadržana i fenotip muškog novorođenčeta je bio normalan. U drugom slučaju zbog godina starosti urađena je prenatalna dijagnostika dobijeni fenotip fetusa je bio 47 XXX.

Pored pomenutih aberacija otkrivena je jedna delecija distalnog regiona hromozoma 1, jedna parcijalna duplikacija hromozoma 22 kao i jedna trizomija hromozoma 17 u mozaiku kod pacijentkinja starijih od 35 godina.

Otkriveno je 15 inverzija hromozoma 9 sa tačkama prekida p11q13. Da bi se utvrdilo poreklo inverzije da li je *de novo* ili nasleđena balansirana aberacija u svim slučajevima prenatalno dijagnostifikovane inverzije hromozoma devet urađena je analiza kariotipa roditelja. Svi ispitivani fetusci nosili su inverziju nasleđenu od jednog od roditelja, najčešće majke. Klinička slika dece na rođenju bila je potpuno normalna.

Diskusija

Amniocenteza je najčešće primenjivana invazivna prenatalno dijagnostička metoda. Amniocenteza od svih invazivnih metoda ima najmanji rizik za plod i trud-

nicu i zato predstavlja zlatni standard u metodama prenatalne dijagnostike. Metoda se na Odeljenju ginekologije i akušerstva obavlja rutinski već petnaest godina. Mi smo prikazali rezultate od poslednjih osam godina u intervalu od septembra 2006. do avgusta 2014. godine. Trend porasta broja anmiocenteza godišnje u ispitivanom vremenskom period može se objasniti unapređenjem neinvazivnih metoda prenatalne dijagnostike, uvođenjem skrininga biohemiskih markera kao i unapređenjem ultrazvučnog skrininga, a sa druge strane i činjenicom da se starosna granica za rađanje pomera i da se sve veći broj parova odlučuje kasnije za dobijanje potomstva.

Procentualna učestalost patoloških kariotipova sa strukturnim i numeričkim hromozomskim aberacijama u ispitivanom vremenskom intervalu je oko 1,9%. Tokom invazivnog prenatalnog skrininga detektovano je 2% balansiranih hromozomskih rearanžmana. Dobijene rezultate uporedili smo sa postojećim podacima. Učestalost hromozomskih aberacija u Centru za medicinsku genetiku Dečje klinike u Novom Sadu gde je veoma slična 1,67%, kao i učestalost hromozomskih aberacija u Opštoj bolnici Brčko distrikta gde iznosi 2,48% (11).

Od otkrivenih strukturnih i numeričkih hromozomskih aberacija bez balansiranih hromozomskih rearanžmana skoro polovinu odnosno 50% čini trizomija hromozoma 21. Prenatalno otkrivena četiri slučaja trizomije su bila kod trudnica starijih od 35 godina, dok je tri slučaja otkriveno prilikom skrininga biohemiskih markera u serumu trudnica. Sve trudnoće su prekinute na zahtev roditelja i Etičkog komiteta. Na osnovu naših rezultata incidenca Daunovog sindroma je jedan u 107 amniona.

Na osnovu ove studije možemo zaključiti da postoji korelacija između starosti majke i incidence Daunovog sindroma. Verovatno je da je onemogućena pravilna orijentacija hromozoma usled manje hijazmi kod oocita koje su poslednje ušle u mejozu, ili su neki faktori spoljašnje sredine izazvali mutacije u genima koji učestvuju u segregaciji hromozoma.

Interesantan je podatak da je otkriven slučaj triploidije i to kod trudnice mlađe od 35 godina prenatalnom dijagnostikom indikovanom patološkim vrednostima biohemiskih markera (12). Slučaj triploidije otkriven amniocentezom usled lošeg nalaza biohemiskog skrininga je veoma redak u prenatalnoj dijagnostici. U 5.998 trudnica analiziranih u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ od 218 aberantnih kariotipova bila je prisutna samo jedna triploidija (13). Pojava triploidije kod trudnice mlađe od 35 godina ide u prilog činjenici da triploidija nastaje kao posledica slučajnog događaja i to najčešće tako što dva spermatozoida oplode jednu jajnu ćeliju. Triploidija je veoma retka sa incidencom od oko 2% kod fetusa. U malom broju slučajeva trudnoća se iznese da kraja i rođena deca imaju multipne anomalije (14).

Otkriven je jedan fetus sa promenom u broju polnih hromozoma (47 XYY). Incidenca XYY sindroma je 1:1000 u opštoj populaciji. Postojanje hromozoma Y u višku za razliku od drugih numeričkin aberacija polnih hromozoma ne utiče na mentalni razvoj pacijenta. Šest prospektivnih američkih studija su pokazale da dečaci sa kario-

tipom 47XYY imaju koeficijent inteligencije oko 105.00 IQ. Fenotip nosilaca jednog Y hromozoma u višku nema većih anomalija osim izratito visokog rasta. Najveći broj ovakvih muškaraca je normalan, fertilni su i imaju normalno potomstvo (15).

Citogenetskom analizom otkriven je pravi mozaik, trizomija hromozoma 20 u 53% ispitivanih amniocita. Fenotip nosilaca mozaika hromozoma 20 varira od potpuno normalnog, pa sve do fenotipski karakterističnog za slučajeve potpune trizomije hromozoma 20. Prisustvo fenotipskih anomalija zavisi od procenta trizomičnih ćelija detektovanih prenatalno (16). Iako je prisutan veći stepen mozaicizma rođena je beba bez ikakvih vidljivih strukturnih anomalija.

Na osnovu naše studije incidenca inverzije hromozoma 9 sa tačkama prekida p11q13 je oko 2% što odgovara vrednosti karakteristične za ovu inverziju u opštoj populaciji 1,8% (17). Sva deca rođena sa inverzijom hromozoma 9 su imala normalan fenotip. Inverzija hromozoma 9 (inv p11q13) nema fenotipsku ekspresiju jer je njome zahvaćen heterohromatinski region sekundarne konstrikcije. Analize su pokazale da inverzija ni u jednom slučaju nije nastala *de novo* već je nasleđena od jednog roditelja.

Zaključak

Propagiranjem mogućnosti koje pruža invazivna prenatalna dijagnostika neophodno je u unapređivanju javnog zdravlja i prevenciji rađanja dece sa hromozomskim aberacijama. Učestalost nebalansiranih hromozomskih aberacija dobijenih prenatalnom dijagnostikom je 1,7%, a učestalost svih hromozomskih aberacija uključujući balansirane hromozomske rearanžmane je 3,9% u analiziranom vremenskom interval od septembra 2006. godine do avgusta 2013. godine. U istom vremenskom periodu prenatalno je otkriveno sedam trizomija hromozoma 21 što ističe veliki značaj primene metoda invazivne prenatalne dijagnostike pre svega amniocenteze u savremenoj medicini.

Slika 1. Grafički prikaz procentualno najčešćih indikacija za prenatalnu medicinsku dijagnostiku.

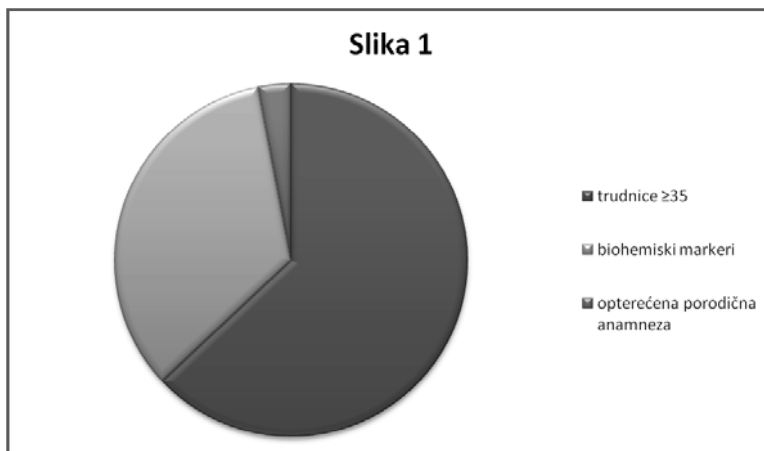


Tabela 1. Rezultati citogenetske analize prikazani po godinama i u odnosu na broj prenatalno otkrivenih muških i ženskih kariotipova fetusa.

Hromosomske aberacije	Broj slučajeva	Procenat hromosomske aberacije	Procenat starosti majke ≥35
Trisomija 21	7	25	57
Ostale trisomije	2	7,2	100
Triploidija	1	3,6	0
Delecije	1	3,6	100
Duplikacije	1	3,6	100
Numeričke aberacije polnih hromozoma	2	7,2	100
Inverzije hromozoma 9	15	54	60

Literatura

1. Scekić-Cuč M, Petronijević D. Priručnik iz medicinske genetike. Biološki fakultet Univerzitet u Beogradu. 2009.
2. Zeitlin J, Mohangoo A, Cuttini M, et al. The European Perinatal Health Report: comparing the health and care of pregnant women and newborn babies in Europe. J Epidemiol Community Health. 2009;63:681–682.
3. Valentin C, Schutta EJ, Kehaty T. Prenatal diagnosis of Down syndrome. Lancet 1968 ; 5 : 220-232.

4. Sherman SL, Freeman SB, Allen EG, Lamb NE. Risk factors for nondisjunction of trisomy 21. *Cytogenet Genome Res* 2005; 111: 273–80.
5. Spencer K. Age related detection and false positive rates when screening for Down's syndrome in the first trimester using fetal nuchal translucency and maternal serum β hCG and PAPP-A. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108: 1043–6.
6. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: Ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867-889.
7. Crider KS, Olney RS, Cragan JD. Trisomies 13 and 18: population prevalences, characteristics, and prenatal diagnosis, metropolitan Atlanta, 1994-2003. *Am J Med Genet.* 2008;146A:820–826
8. Irving C, Richmond S, Wren C, Longster C, Embleton ND. Changes in fetal prevalence and outcome for trisomies 13 and 18: a population-based study over 23 years. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24:137–141.
9. Ross J, Roeltgen D, Zinn A. Cognition and the sex chromosomes: studies in Turner syndrome. *Horm Res.* 2006;65:47–56.
10. Aksglaede L, Link K, Giwercman A, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Juul A. 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013 Feb 15;163C(1):55-63.
11. Kolarski M, Krstić A, Nikić S, Joksić G, Fatušić Z, Petrović Z, Bereš M, Stokić D, Šabić S, Dervišević S, Umičević G, Topić R, Pejić J, Jovanović Privrodski J, Gačina Lj. Prenatal diagnosis aneuploidy principles and cost - benefit analysis at the brcko district hospital (six-years work results. *Medicina danas* 2010;9(4-6):157-166.
12. Sosic G, Milosevic Djeric A, Novakovic T. The case of triploidy of fetus (69, xxx) confirmed by amniocentesis after the non-invasive screening test with increased biochemical risk on chromosomal anomalies in the first three-month period. *Med čas.* 2013;47(4):203-208.
13. Dimitrijevic A, Varjagic M, Davidovic G, Lazovic J, Novakovic T. The incidence of down syndrome in newborns at the department of obstetrics and gynecology of the Clinical center Kragujevac during the period 2007-2012. *Med. J.* 2013; 47(1) 12–16.
14. Ludwig K, Pizzi M, Fassan M, Daolio C, Margiotti K, Consoli F, Salmaso R, Rugge M. “Double trouble” or an amplification of the triploidy phenotype? *Fetal Pediatr Pathol.* 2013 Feb;31(1):60-5.
15. Netley, Charles T. Summary overview of behavioural development in individuals with neonatally identified X and Y aneuploidy. In Ratcliffe, Shirley G.; Paul, Natalie (eds.). *Prospective studies on children with sex chromosome aneuploidy. Birth defects original article series 22 (3).* New York: Alan R. Liss. pp. 293–306. ISBN 0-8451-1062-4.
16. Willis MJ, Bird LM, Dell'Aquila M, Jones MC. Expanding the phenotype of mosaic trisomy 20. *Am J Med Genet A.* 2008;146(3):330-6.
17. Dana M, Stoian V. Association of pericentric inversion of chromosome 9 and infertility in romanian population. *Maedica (Buchar).* 2012 Jan;7(1):25-9.