

Częstość występowania aberracji chromosomowych w materiale z poronień

Frequency of chromosomal aberrations in material from abortions

Kwinecka-Dmitriew Barbara¹, Zakrzewska Monika², Latos-Bieleńska Anna², Skrzypczak Jana¹

¹ Klinika Rozrodczości Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

² Katedra i Klinika Genetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Streszczenie

Badania cytogenetyczne płodów pochodzących z poronień sporadycznych świadczą o tym, iż aż 50-70% tych płodów ma nieprawidłowy kariotyp. Najczęstszymi nieprawidłowościami genetycznymi są aberracje liczby chromosomów, w dalszej kolejności aberracje struktury oraz bardzo rzadko mozaikowość chromosomowa.

Cel pracy: Celem pracy była próba odpowiedzi na pytanie: czy istnieje różnica w częstości występowania aberracji chromosomowych w materiale z poronienia wśród kobiet z nawracającymi poronieniami w porównaniu do pacjentek, u których do poronienia dochodzi po raz pierwszy.

Materiał i metoda: Materiał stanowiło 129 kosmówek z poronień samoistnych od 128 kobiet. Do oznaczenia kariotypu wykorzystano metodę fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*.

Wyniki: Uzyskano 120 wyników cytogenetycznych w tym 45 (37,5%) nieprawidłowych. Najczęstszą aberracją chromosomową była trisomia, następnie triploidia i monosomia chromosomu X. W grupie 59 kosmówek pochodzących z pierwszego poronienia znaleziono 25 aberracji chromosomowych, z których równie często stwierdzano triploidię jak i trisomię. Z 61 kosmówek pochodzących z kolejnych poronień, 20 wykazywało nieprawidłowości chromosomowe.

Wnioski: Stwierdzenie mniejszego odsetka aberracji chromosomowych w materiale z kolejnego poronienia w porównaniu do pierwszego, pozwala wnioskować, że poronienia nawracające są głównie uwarunkowane innymi, niż aberracje chromosomów zarodka, przyczynami. Wyniki badań cytogenetycznych poronionych kosmówek potwierdzają, że większość aberracji chromosomowych zarodków powstaje *de novo*.

Słowa kluczowe: **aberracje chromosomowe / poronienie / kosmówka /**

Adres do korespondencji:

Barbara Kwinecka-Dmitriew
Klinika Rozrodczości Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Polna 33, 60-535 Poznań
tel. +48 61 8419302
e-mail: kwinol69@gmail.com

Otrzymano: 10.07.2010
Zaakceptowano do druku: 02.11.2010

Summary

Examination of fetal tissue from spontaneous miscarriages shows that 50-70% of them were caused by abnormal karyotype. The most frequent genetic abnormalities include abnormal number of chromosomes, aberration of chromosomes structure and chromosome mosaic anomalies.

Objective: the aim of the study was to find out whether there is any difference in the frequency of chromosomal aberrations in patients who miscarried for the first time comparing to patients with recurrent miscarriages.

Material and methods: Examination was performed on 129 miscarriage material samples from 128 women. Fluorescent hybridization in-situ (FISH) was used for genetic examination.

Results: We received 120 results in which 45 (37,5%) were abnormal. The most frequent chromosomal aberration was trisomy, followed by triploidy and monosomy of chromosome X. Among 59 samples from first miscarriage we found 25 abnormal karyotypes. In the 61 samples from the second, third and the next miscarriages we found 20 chromosomal abnormalities.

Conclusions: Frequency of chromosomal aberrations in the tissue from the first miscarriage is significantly higher than in samples from second or following miscarriages, which means that genetic factors are less likely to induce recurrent miscarriages. Genetic results confirm that most chromosomal abnormalities arise de-novo.

Key words: **chromosomal aberration / miscarriage / chorion /**

Wstęp

Szczęśliwe donoszenie i urodzenie zdrowego dziecka jest największą radością dla kobiety oczekującej potomstwa. Niestety, nie wszystkie ciąży kończą się pomyślnie. Szereg różnego rodzaju czynników mających niekorzystny wpływ na prawidłowy przebieg ciąży przyczynia się do występowania wielu powikłań, które mogą prowadzić do utraty ciąży. Jednym z najpoważniejszych powikłań występujących we wczesnej ciąży jest poronienie samoistne.

Badania cytogenetyczne płodów pochodzących z poronień sporadycznych świadczą o tym, iż aż 50-70% tych płodów ma nieprawidłowy kariotyp [1, 2, 3]. Oznacza to, że około 5-10,5% wszystkich ciąż ulega samoistnemu poronieniu ze względu na aberracje chromosomowe. Należy podkreślić, że u kobiety u której pierwsza ciąża zakończyła się poronieniem, ryzyko kolejnego poronienia wynosi około 20% podczas, gdy dla kobiety, która nie była jeszcze w ciąży lub urodziła żywe dziecko odsetek ten nie przekracza 5% [4]. Szanse na urodzenie zdrowego dziecka maleją wraz z liczbą poprzednich poronień i tak po trzech poronieniach wynoszą od 42 do 86%, po czterech 41-72% a po pięciu lub więcej maleją do 23-51% [1, 5, 6]. Według *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) już dwa poronienia powyżej 12 tygodnia ciąży i trzy poniżej 12 tygodnia ciąży określa się mianem poronień nawracających [4].

Pierwsze badania cytogenetyczne materiału pochodzącego z poronienia zostały wykonane w 1961 przez Penrosa i Delhanty'ego; rozpoznano triploidię, czyli potrojenie haploidalnej liczby chromosomów [7]. Jednak związek między aberracjami chromosomowymi w materiale z poronienia a przyczyną utraty ciąży został udowodniony dwa lata później przez Carra [8]. Pierwsze większe opracowanie zostało opublikowane przez Polaniego w 1966 roku [9]. Przebadano 262 kosmówki pochodzące z poronień samoistnych; w 72 (27%) stwierdzono nieprawidłowości kariotypu. Niektóre aberracje wykryte w kosmówkach nie były znane wśród dzieci żywo urodzonych np. aberracja chromosomu 16 pary.

Najczęstszymi nieprawidłowościami genetycznymi w kosmówkach z poronień samoistnych są aberracje liczby chromoso-

mów, w dalszej kolejności aberracje struktury oraz bardzo rzadko mozaikowość chromosomowa [1, 10, 11, 12, 13]. Większość trisomii dotyczy chromosomów: 13, 15, 16, 18, 21, 22 oraz X i Y. W badaniu opublikowanym przez Hassolda i wsp., najczęściej występowała trisomia 16 pary, a w następnej kolejności trisomia 21 pary chromosomów [2]. Trisomia 16 pary chromosomów, według literatury, występuje najczęściej w materiale z poronień i bardzo rzadko pod postacią mozaiki wśród żywo urodzonych dzieci [2, 14].

Aberracje chromosomowe występujące u zarodka mogą być dwójakiego pochodzenia; albo powstają *de novo*, to znaczy, że kariotyp rodziców jest prawidłowy, a aberracja liczby lub struktury chromosomów zarodka powstała podczas jego tworzenia, albo są dziedziczeniem aberracji chromosomowej od jednego z rodziców [6].

Większość zarodków z nieprawidłowym kariotypem ulega poronieniu stąd odsetek płodów z aberracjami chromosomowymi maleje wraz z czasem trwania ciąży [14]. Wśród dzieci martwo urodzonych aberracje chromosomowe stwierdza się w 6%, podczas gdy w grupie dzieci żywo urodzonych jedynie w 0,6% [15]. W grupie żywo urodzonych dzieci z niezrównoważonymi aberracjami chromosomowymi, można spodziewać się wad fenotypowych (wady rozwojowe, zaburzenia cielesno-płciowe, opóźnienie rozwoju psychosomatycznego, upośledzenie umysłowe), natomiast w przypadku zrównoważonej aberracji chromosomowej, fenotyp dziecka będzie prawidłowy, ale w przyszłości może doświadczyć poronień lub przeniesie nieprawidłowy kariotyp na kolejne pokolenie [16, 17].

Cel pracy

Celem pracy była próba odpowiedzi na pytanie: czy istnieje różnica w częstości występowania aberracji chromosomowych w materiale z poronienia wśród kobiet z nawracającymi poronieniami w porównaniu do pacjentek, u których do poronienia dochodzi po raz pierwszy.

Cel był realizowany przez ocenę cytogenetyczną kosmówek z poronień samoistnych.

Częstość występowania aberracji chromosomowych w materiale z poronień.

Materiał

Świeże kosmówki pozyskano od 128 kobiet (w jednym przypadku pobrano materiał z poronienia ciąży bliźniaczej), które między wrześniem 2003 roku i marcem 2008 roku, były hospitalizowane z powodu poronienia w Ginekologiczno-Położniczym Szpitalu Klinicznym w Poznaniu. Wyniki badań cytogenetycznych uzyskano ze 120 (93,02%) kosmówek.

Średni wiek pacjentek wynosił 31,4 lat (21-46 lat). Najliczniejszą grupę stanowiły kobiety w wieku pomiędzy 31 a 35 rokiem życia (41,1%). Dla 59 (49,2%) pacjentek była to utrata pierwszej ciąży, a dla pozostałych 61 (50,8%) kolejnej. Trzydzieści jeden pacjentek ronilo po raz drugi, 17 po raz trzeci. Dla 9 pacjentek była to utrata czwartej ciąży a dla 4 piątej.

Badania cytogenetyczne zostały wykonane w Katedrze i Zakładzie Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz w Centrum Genetyki Medycznej w Poznaniu.

Metoda

Materiał pobrany podczas łyżeczkowania macicy po dokonanym poronieniu został przetransportowany w ciągu 24 godzin w sterylnym pojemniku z podłożem transportowym do Katedry i Zakładu Genetyki Medycznej UM w Poznaniu, gdzie zostały wykonane badania.

Na miejscu oddzielano tkankę kosmówki od skrzepów krwi i śluzu. Etap ten przeprowadzany był przy użyciu mikroskopu odwróconego (inwertoskopu). Inkubacja prowadzona była przez 2 godziny na podłożu Amniomed w cieplarni w temperaturze 37°C. Na godzinę przed zakończeniem inkubacji zostały zatrzymane podziały komórkowe poprzez dodanie 100µl Kolcemidu. Następnie materiał został utrwalony za pomocą odpowiedniego roztworu. Proces utrwalania został przeprowadzony trzykrotnie. Komórki cytotrofoblastu z kosmków zostały uwolnione przez dodanie 80% kwasu octowego. Przygotowane w ten sposób komórki były przeniesione na odfuszczone szkiełka mikroskopowe.

Następnie za pomocą metody fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* – FISH została przeprowadzona diagnostyka cytogenetyczna. Do analizy zostało wykorzystanych 6 sond molekularnych dla chromosomów pary 13, 16, 18, 21, X i Y, których (według dostępnej literatury) aberracje są najczęściej obserwowane. Pozwala to na identyfikację około 90% aberracji liczby chromosomów.

Każda sonda jest specyficzna dla określonego miejsca na odpowiednim chromosomie (dla chromosomów pary 16, 18, X i Y są to centromery chromosomów a dla chromosomów pary 13 i 21 specyficzne regiony na ramionach długich tych chromosomów).

Tabela I. Ogólna charakterystyka badanych kosmówek.

Wynik badania cytogenetycznego	Prawidłowy *	Nieprawidłowy	p<005
Liczba kosmówek	75	45	
Średni wiek ciążowy (tydzień)	10,56 (±3,30)	10,50 (±2,44)	NS
Średni wiek matki (lata)	31,9 (±4,96)	30,6 (±4,98)	NS
Średnia liczba uprzednich poronień	1,95 (±1,14)	1,65 (±0,86)	NS

*prawidłowa liczba chromosomów 13,16,18,21,X,Y

Metoda FISH polega na denaturacji podwójnej nici DNA badanego chromosomu w określonej temperaturze i czasie, a następnie na hybrydyzacji sondy ze specyficznym dla niej miejscem na chromosomie, do której dochodzi podczas kilkunastogodzinnej inkubacji badanej próby w temperaturze 37°C. Analiza preparatów została przeprowadzona w mikroskopie świetlnym typu Nikon Eclipse.

Wyniki

Pośród 129 kosmówek pochodzących ze 128 poronień samoistnych (w jednym przypadku ciąży bliźniacza) i zakwalifikowanych do badań genetycznych uzyskano 120 (93,0%) wyników cytogenetycznych w tym 45 (37,5%) nieprawidłowych. (Tabela I). Najczęstszą aberracją chromosomową była trisomia (42,2%), następnie triploidia (33,3%) i monosomia chromosomu X (20,0%).

W tabeli II przedstawiono wybrane aberracje chromosomowe kosmówek z uwzględnieniem średniego tygodnia ciąży, w którym nastąpiło poronienie, liczby uprzednich poronień i wieku matki.

Prawie w połowie przypadków poroniony materiał (49,2%) pochodził z pierwszej ciąży. W 25 (42,4%) kosmówkach z tej grupy znaleziono aberracje chromosomowe, w których również często stwierdzano triploidię jak i trisomię.

Sześćdziesiąt jeden kosmówek (50,8%) pochodziło od kobiet, które ronily po raz kolejny (drugi, trzeci, czwarty a nawet piąty). W tej grupie w 20 (32,8%) kosmówkach stwierdzono aberracje chromosomowe, a więc mniej niż wśród kobiet

Tabela II. Wybrane aberracje chromosomowe w kosmówkach z uwzględnieniem tygodnia ciąży, w którym nastąpiło poronienie, liczby poronień i wieku matki.

Wybrane aberracje chromosomowe	Trisomia 21	Trisomia 16	Triploidia	Monosomia X
Liczba kosmówek	7	9	15	9
Średni wiek ciążowy (tydzień)	11,14 (±2,26)	9,67 (±1,01)	11,36 (±3,39)	10,56 (±1,50)
Średni wiek matki (lata)	35,3 (±4,88)	29,1 (±3,72)	29,6 (±5,38)	26,5 (±4,56)
Średnia liczba uprzednich poronień	1,7 (±0,76)	1,44 (±0,73)	1,57 (±0,85)	1,67 (±1,12)

Tabela III. Porównanie wyników cytogenetycznych kosmówek z pierwszego i kolejnego poronienia.

	Poronienie pierwsze		Poronienie kolejne	
	N	%	N	%
Liczba badanych kosmówek	59	49,2	61	50,8
Prawidłowy kariotyp*	34	57,6	41	67,2
Nieprawidłowy kariotyp	25	42,4	20	32,8
Trisomia 16	6	24,0	3	15,0
Trisomia 21	3	12,0	4	20,0
Monosomia X	6	24,0	3	15,0
Triploidia	9	36,0	6	30,0
Pentasomia chromosomów płci	1	4,0	1	5,0
Inne	0	0,0	3	15,0

* prawidłowa liczba chromosomów 13,16,18,21,X,

z pierwszym poronieniem. Najczęstszą aberracją była trisomia, a w następnej kolejności triploidia, monosomia chromosomu X i pentasomia. (Tabela III).

W tabeli IV przedstawiono częstość występowania nieprawidłowych kariotypów w kosmówkach uzyskanych z pierwszego oraz kolejnych poronień.

Najwięcej nieprawidłowych kariotypów stwierdzono w kosmówkach pochodzących od kobiet, które roniły po raz trzeci (47,0%). Na drugim miejscu pod względem częstości występowania aberracji chromosomowych, były kosmówki pochodzące z pierwszego poronienia (42,4%). W kosmówkach z piątego poronienia nie znaleziono aberracji chromosomowych, a w kosmówkach z czwartego poronienia odsetek nieprawidłowych kariotypów wynosił 22,2%. W kosmówkach z pierwszego poronienia równie często stwierdzono triploidię jak i trisomię, w kosmówkach z drugiego i trzeciego poronienia przeważała trisomia.

Aberracje chromosomowe kosmówek w odniesieniu do wieku ciążowego, w którym nastąpiło poronienie

Materiał podzielono na dwie grupy; pierwsza obejmowała kosmówki poronione do 10 tygodnia ciąży, druga kosmówki poronione między 10⁺¹ a 20 tygodniem ciąży.

Większość kosmówek (59,2%) pochodziła z ciąży poronionych do 10 tygodnia ciąży włącznie, pozostałe (40,8%) z poronień między 10⁺¹ a 20 tygodniem ciąży. W kosmówkach z późnych poronień znaleziono wyższy odsetek nieprawidłowych kariotypów niż w kosmówkach z poronień do 10 tygodnia, odpowiednio 40,8% i 35,2%. Różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej. Najczęściej stwierdzaną aberracją chromosomową w kosmówkach po 10 tygodniu ciąży była triploidia (45,0%), natomiast w kosmówkach z wczesnych poronień trisomia (52,0%). (Tabela V).

Aberracje chromosomowe kosmówek w odniesieniu do wieku pacjentek

Średni wiek pacjentek, u których badano materiał z samoistnego poronienia, wynosił 31,4 lat (21 - 46 lat). Pacjentki zostały podzielone na grupy ze względu na wiek. Najliczniejszą grupę reprezentowały kobiety w wieku pomiędzy 31 a 35 rokiem życia (41,6%).

Najwyższy odsetek aberracji w materiale z poronienia stwierdzono wśród kobiet poniżej 25 roku życia (50,0%) i między 41 a 45 rokiem życia (50,0%) a najniższy u pacjentek między 36 a 40 rokiem życia (18,2%). (Tabela VI).

Spośród 8 pacjentek poniżej 25 roku życia u 4 stwierdzono nieprawidłowy wynik badania cytogenetycznego w poronionych kosmówkach, przy czym w dwóch przypadkach była to triploidia. Wspomniana aberracja chromosomowa przeważała również w grupie kobiet nieco starszych (między 26 a 30 rokiem życia). W tej populacji równie często rozpoznano trisomie jak i monosomie (n=4). Po 31 roku życia najczęściej stwierdzaną aberracją chromosomową była trisomia. W grupie kobiet między 31 a 35 rokiem życia rozpoznano ją w 12 kosmówkach, po 36 roku życia w 3. Trisomia była jedyną nieprawidłowością cytogenetyczną rozpoznawaną w kosmówkach po 40 roku życia.

Aberracje chromosomowe zarodków a kariotyp rodziców

U 14 spośród 45 par, u których w badaniu kosmówek stwierdzono aberrację chromosomową, znany był kariotyp rodziców. Tylko jedna kobieta była nosicielem mozaikowości chromosomu X. W materiale z poronienia rozpoznano trisomię chromosomu 18. Natomiast spośród 35 par, u których doszło do poronienia ciąży o prawidłowym wyniku cytogenetycznym i u których znany był kariotyp, jeden partner był nosicielem translokacji zrównoważonej.

Tabela IV. Częstość występowania nieprawidłowych kariotypów w kosmówkach w zależności od liczby uprzednich poronień, czasu ciąży w jakim nastąpiło poronienie oraz wieku matki.

Kolejność poronień	pierwsze	drugie	trzecie	czwarte	piąte	p<0,05
Liczba zbadanych kosmówek	59	31	17	9	4	
Średni tydzień zakończenia ciąży (tygodnie)	10,9 (±3,56)	9,9 (±2,63)	9,7 (±3,35)	11,3 (±3,50)	9,7 (±2,36)	NS
Średni wiek kobiety (lata)	29,8 (±4,79)	33,1 (±3,98)	31,1 (±5,86)	34,4 (±3,61)	38,0 (±2,16)	p<0,05
Prawidłowy kariotyp*	34 (57,6%)	21 (67,8%)	9 (53,0%)	7 (77,8%)	4 (100)	
Nieprawidłowy kariotyp	25 (42,4%)	10 (32,2%)	8 (47,0%)	2 (22,2%)	0	

* prawidłowa liczba chromosomów 13,16,18,21,X,Y

Częstość występowania aberracji chromosomowych w materiale z poronień.

Dyskusja

Poronienia sporadyczne w około 50% są spowodowane aberracjami chromosomowymi płodu, a nie rodzica [1, 6, 11, 18, 19]. Rozpoznanie nieprawidłowego kariotypu rodziców, informuje nas jedynie o podwyższonym ryzyku poronienia zarodka z nieprawidłowym materiałem genetycznym. Jeśli jeden z partnerów jest nosicielem aberracji struktury chromosomów to zarodek albo będzie miał prawidłowy kariotyp albo będzie nosicielem takiej samej aberracji jak rodzic, albo będzie miał niezrównoważoną ilość materiału genetycznego. Stąd można wnioskować, iż nie wszystkie zarodki, których jeden z rodziców jest nosicielem aberracji, zostaną poronione z powodu aberracji chromosomowych. Dlatego rokowanie, co do kolejnej ciąży, wśród par ze stwierdzonymi aberracjami chromosomowymi powinno opierać się na znajomości kariotypu zarodka [1].

Według Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego zalecane jest wykonanie badania genetycznego zarodka po trzecim i kolejnym poronieniu [10]. Natomiast według Stephenson i wsp. badaniom genetycznym należy poddać wszystkie zarodki matek powyżej 36 roku życia, ze względu na wysoki odsetek stwierdzanych aberracji chromosomowych u potomstwa w tej grupie pacjentek oraz zarodki po drugim i kolejnym poronieniu [21].

Szacuje się, że aberracje chromosomowe zarodka są odpowiedzialne za 50-60% poronień sporadycznych [1, 18, 19, 22]. Częstość występowania aberracji chromosomowych w kosmówkach w materiale własnym wynosiła 37,5% i była nieco niższa od podawanej (50-60%) przez innych autorów [16, 17, 23, 24]. Można to wytłumaczyć tym, iż w badanej grupie znajdowały się kosmówki pochodzące zarówno od kobiet, które roniły po raz pierwszy jak i od kobiet, które doświadczały kolejnego poronienia. W kosmówkach pochodzących z pierwszego poronienia odsetek aberracji chromosomowych wynosił 42,4%, natomiast w grupie kosmówek z kolejnych poronień (drugiego, trzeciego, czwartego, piątego) odsetek aberracji chromosomowych był niższy i wynosił 32,8% co nie odbiega od danych z literatury. W pięciu badaniach dotyczących genetycznych przyczyn nawracających poronień (średnia liczba przeżytych poronień wynosiła 4,21) odsetek aberracji chromosomowych waha się od 25% do 60% (średnio 41,6%±13,9) [6, 11, 25, 26].

Według Sugiura-Ogasawara i wsp. odsetek aberracji chromosomowych maleje wraz z liczbą poprzednich poronień ale nigdy nie osiągnie poziomu zera.

Te dane przemawiają za tym, iż stwierdzenie prawidłowego kariotypu w materiale z poronienia zwiększa prawdopodobieństwo,

Tabela V. Wyniki badania cytogenetycznego kosmówek w odniesieniu do wieku ciążowego, w którym nastąpiło poronienie.

Tydzień ciąży	≤ 10 t.c.	> 10 t.c.	P
Liczba kosmówek	71	49	
Prawidłowy kariotyp*	46 (64,7%)	29 (59,2)	NS
Nieprawidłowy kariotyp	25 (35,2%)	20 (40,8%)	NS
Trisomia	13 (52,0%)	6 (30,0%)	
Monosomia X	4 (16,0%)	5 (25,0%)	
Triploidia	6 (24,1%)	9 (45,0%)	
Inne	2 (8,0%)	0	

* prawidłowa liczba chromosomów 13,16,18,21,X,Y

że w przypadku kolejnego poronienia zarodek będzie miał również prawidłowy kariotyp [25].

Z naszych obserwacji nie wynika, aby odsetek nieprawidłowych kariotypów zarodków malał wraz z liczbą poronień. Najwyższy odsetek (47,0%) aberracji chromosomowych znaleźliśmy w kosmówkach pochodzących z trzeciego poronienia [1].

Carp i wsp. w badaniach materiału z poronień nawracających (średnia liczba poronień 4,7), stwierdzili aberracje chromosomowe u 29% zarodków, najczęstszą nieprawidłowością była trisomia (66,7%), z których dominowała trisomia 21 pary chromosomów a w następnej kolejności trisomia par 16 i 18 [6, 26]. Również w materiale własnym, wśród aberracji chromosomowych, które stwierdzono u 32,7% kosmówek z powtarzających się poronień, przeważały trisomie. Trisomia była również najczęściej występującą aberracją chromosomową w poronionych samoistnie zarodkach w materiale Stephenson i wsp. [21].

W naszym materiale średni tydzień zakończenia ciąży z prawidłowym kariotypem wynosił 10,56±3,30. Czas trwania ciąży z nieprawidłowym kariotypem był charakterystyczny dla poszczególnych aberracji chromosomowych i tak dla trisomii 21 był dłuższy w porównaniu do trisomii 16 (odpowiednio 11,14±2,27 vs 9,67±1,01). Różnica w czasie trwania ciąży dla poszczególnych aberracji chromosomowych może być tłumaczona tym, iż 10% płodów z dodatkowym chromosomem 21 dożywa momentu porodu, podczas gdy dotychczas nie stwierdzono żywo urodzonych noworodków z trisomią chromosomu 16 (wyjątek stanowią noworodki z mozaikowością tego chromosomu).

Tabela VI. Częstość występowania nieprawidłowych wyników badań cytogenetycznych kosmówek w poszczególnych grupach wiekowych pacjentki.

Wiek pacjentek (Lat)	Liczba badanych kosmówek	Wynik prawidłowy*		Nieprawidłowy wynik	
		N	%	N	%
<25	8	4	50,0	4	50,0
26-30	35	22	62,9	13	37,1
31-35	50	28	56,0	22	44,0
36-40	22	18	81,8	4	18,2
41-45	4	2	50,0	2	50,0
>46	1	1	100	0	0

* prawidłowa liczba chromosomów 13,16,18,21,X,Y

Badania Gardo i Bajnoczky'ego wykazały, iż zarodki z autosomalnymi trisomiami chromosomów takich jak: 7, 8, 14, 15, 16 czy 22 częściej ulegają poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży. Natomiast zarodki z trisomią dotyczącą chromosomów 4, 13 i 21 statystycznie częściej ulegają poronieniu w drugim trymestrze ciąży [13].

W badanym materiale przeanalizowaliśmy odsetek aberracji chromosomowych w zależności od wieku kobiet powyżej i poniżej 35 roku [1]. Nasze obserwacje odbiegają nieco od przytoczonych w literaturze; więcej aberracji chromosomowych rozpoznaliśmy u kobiet młodszych. Różnica może być spowodowana większą liczbą młodych kobiet zakwalifikowanych do badania. Według Marquardt i wsp. w grupie kobiet powyżej 35 roku życia doświadczających poronień nawracających, aż 78% spowodowanych jest nieprawidłowością genetyczną zarodka, a tylko około 20% przyczyn jest innego pochodzenia [3].

Przeanalizowaliśmy 14 kariotypów rodziców zarodków z aberracjami chromosomowymi i okazało się, że w zdecydowanej większości (92,8%) były one prawidłowe, co potwierdza, że aberracje chromosomowe zarodków powstają głównie *de novo*. W żadnej sytuacji nie stwierdziliśmy odziedziczenia nieprawidłowego kariotypu rodziców [1].

Znajomość kariotypu poronionego zarodka ma istotne znaczenie obok liczby przeżytych poronień i wieku kobiety w rokowaniu rozwoju kolejnej ciąży. Jak istotne jest to badanie świadczy fakt, że genetyczne badanie poronionej kosmówki zostało przesunięte w zaleceniach amerykańskich autorów z puli badań dodatkowych do badań podstawowych to znaczy takich, które należy wykonać w ramach diagnostyki poronień nawracających [2].

Wnioski

1. Stwierdzenie mniejszego odsetka aberracji chromosomowych w materiale z kolejnego poronienia w porównaniu do pierwszego, pozwala wnioskować, że poronienia nawracające są głównie uwarunkowane innymi, niż aberracje chromosomów zarodka, przyczynami.
2. Wyniki badań cytogenetycznych poronionych kosmówek potwierdzają, że większość aberracji chromosomowych zarodków powstaje *de novo*.

Praca została zrealizowana w ramach KBN nr N407 105 32/4201

Piśmiennictwo

1. Kwinea-Dmitriew B. Ocena częstości występowania aberracji chromosomowych wśród par z utratą ciąży i w materiale z poronień. Praca doktorska. Poznań: Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. 2009.
2. Hassold T, Jacobs P. Trisomy in man. *Ann Rev Genet.* 1984, 18, 69-97.
3. Marquard K, Westphal L, Milki A, [et al.]. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age 35 years. *Fertil Steril.* 2010, 94, 1473-1477.
4. The ESHRE Capri Workshop Group. Genetic aspects of female reproduction. *Hum Reprod Update.* 2008, 14, 293-307.
5. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, [et al.]. Poor prognosis of recurrent aborts with either maternal or paternal reciprocal translocations *Fertil Steril.* 2004, 81, 367-373.

6. Carp H, Toder V, Avirlan A, [et al.]. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2001, 75, 678-682.
7. Penrose L, Delhanty J. Triploid cell culture from a macerated foetus. *Lancet.* 1961, 1, 1261-1262.
8. Carr D. Chromosome studies in abortuses and stillborn infants. *Lancet.* 1963, 2, 603.
9. Polani P. Chromosome anomalies and abortions. *Dev Med Child Neurol.* 1966, 8, 67-70.
10. Boue J, Bou A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology.* 1975, 12, 11-26.
11. Carp H. Recurrent miscarriage: genetic factors and assessment of the embryo. *JMAJ.* 2008, 10, 229-231.
12. Dejmeek J, Vojtassak J, Malova J. Cytogenetic analysis of 1508 spontaneous abortions originating from south Slovakia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992, 46, 129-136.
13. Gardo S, Bajnoczky K. Cytogenetic analysis of spontaneous abortions with direct analysis of chorionic villi. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992, 47, 117-120.
14. De Braekeleer M, Dao T. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated losses. *Hum Reprod.* 1990, 5, 519-528.
15. Royal College of Obstetrician and Gynecologist. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage. London: *Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologists, Guideline.* 2003, no.17.
16. Gardner R, Sutherland G. Chromosome abnormalities and genetic counseling. 3rd ed. Oxford: *Oxford University Press.* 2004, 109-123.
17. Godard B, Kate L, Evers-Kiebooms G, [et al.]. Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices, and policies. *Eur J Hum Genet.* 2003, 11, suppl 2, 49-87.
18. Sullivan A, Silver R, LaCoursiere D, [et al.]. Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage. *Gynecol.* 2004, 104, 784-788.
19. Warburton D, Dallaire I, Thangavelu M, [et al.]. Trisomy recurrence; a reconsideration based on North American Data. *Am J Hum Genet.* 2004, 75, 376-385.
20. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie wybranych patologii wczesnej ciąży oraz postępowania w ciąży po zapłodnieniu *in vitro.* *Ginekol Pol.* 2004, 75, 905-912.
21. Stephenson M, Awartani K, Robinson W. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod.* 2002, 17, 446-451.
22. Berghella M. Recurrent pregnancy loss. Berghella V. *Obstetric Evidence Based Guidelines. Informa Healthcare USA 2007*
23. De Braekeleer M, Dao T. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated losses. *Hum Reprod.* 1990, 5, 519-528.
24. Eiben B, Bartels I, Bary-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, 656-663.
25. Sugiura-Ogasawara M, Aoki K, Okada S, [et al.]. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril.* 2000, 73, 300-304.
26. Carp H, Guetta E, Dorf H. Embryonic karyotype in recurrent miscarriage with parental karyotypic aberrations. *Fertil Steril.* 2006, 85, 446-450.