

# UTJECAJ DOBNE STAROSTI RODITELJA NA POJAVNOST SINDROMA DOWN

---

Petrović, Tea

Undergraduate thesis / Završni rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:497266>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-17**

Repository / Repozitorij:



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
SVEUČILIŠTE U SPLITU

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJELA ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDIPLOMSKI STUDIJ MEDICINSKO LABORATORIJSKE  
DIJAGNOSTIKE

**Tea Petrović**

**UTJECAJ DOBNE STAROSTI RODITELJA NA  
POJAVNOST SINDROMA DOWN**

**Završni rad**

Split, 2014.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJELA ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDIPLOMSKI STUDIJ MEDICINSKO LABORATORIJSKE  
DIJAGNOSTIKE

**Tea Petrović**

**UTJECAJ DOBNE STAROSTI RODITELJA NA  
POJAVNOST SINDROMA DOWN**

**Završni rad**

**Prof.dr.sc. Tatijana Zemunik**

Split, 2014.

## KAZALO

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD .....                                   | 1  |
| 1.1. NASTANAK TRISOMIE 21.....                  | 3  |
| 1.2. GRAĐA KOROMOSOMA 21.....                   | 4  |
| 1.3. KLINIČKE PROMJENE.....                     | 5  |
| 1.4. EPIDEMIOLOGIA.....                         | 8  |
| 1.5. PRENATALNA DIJAGNOSTIKA.....               | 12 |
| 2. CILJ RADA.....                               | 14 |
| 3. RASPRAVA.....                                | 15 |
| 3.1. FAKTORI RIZIKA.....                        | 17 |
| 3.2. REZULTATI DOSADAŠNJIH<br>ISTRAŽIVANJA..... | 19 |
| 3.3. ISTRAŽIVANJA U HRVATSKOJ.....              | 25 |
| 4. ZAKLJUČAK.....                               | 28 |
| 5. SAŽETAK.....                                 | 30 |
| 6. SUMMARY.....                                 | 31 |
| 7. LITERATURA.....                              | 32 |
| 8. ŽIVOTOPIS.....                               | 34 |

# 1. UVOD

Ljudsko tijelo sastoji se od trilijun stanica. Svaka od tih stanica ima jezgru u kojoj se nalaze kromosomi, koji su nositelji nasljednih osobina. Normalna ljudska stanica ima 46 kromosoma od kojih je 22 para autosomnih kromosoma i 1 par spolnih kromosoma- XX u žena i XY u muškaraca. Kromosomi prenose genetski kod sa svim našim osobinama i nalaze se u muškim i ženskim spolnim stanicima (1).

Sindrom Down (SD) je najčešća kromosopatija i djeca rođena sa SD imaju u svim svojim stanicama po jedan kromosom (broj 21) više, stoga se taj sindrom naziva još i trisomija 21 kromosoma. Razlikujemo tri uzroka nastanka sindroma:

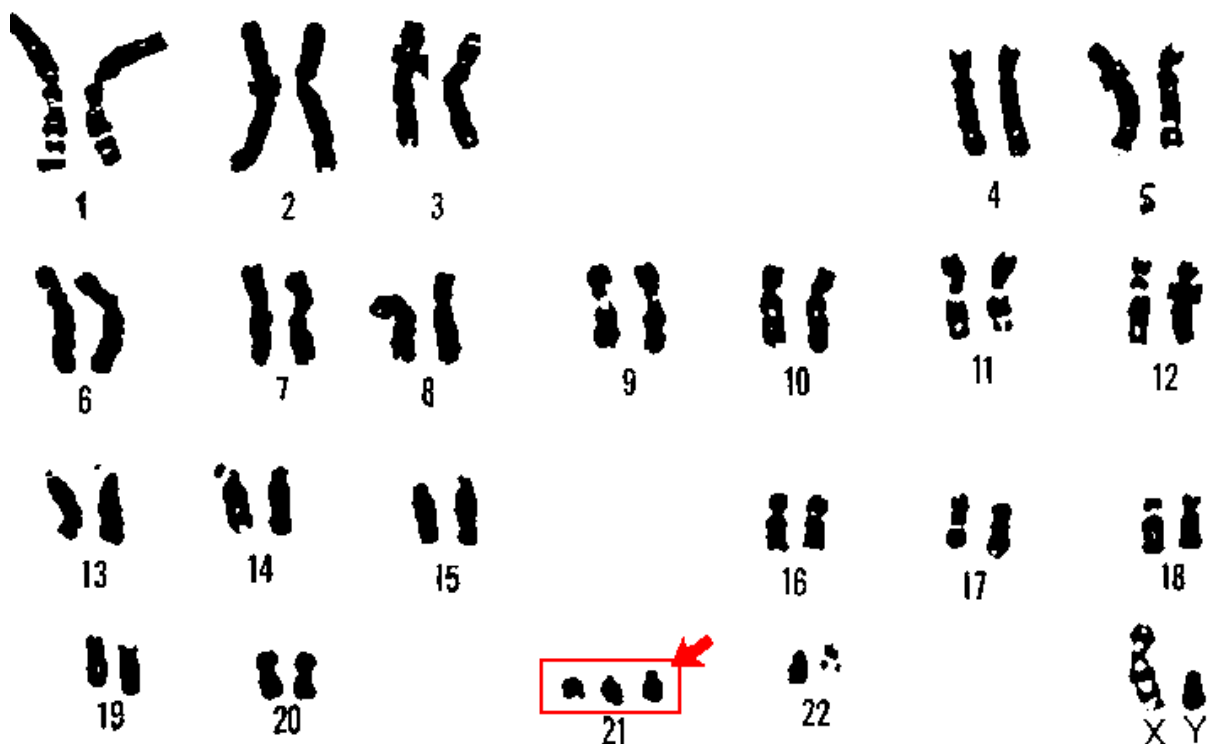
- a) Klasični tip koji nastaje zbog nerazdvajanja kromosoma (učestalost 95%)
- b) Mozaički tip gdje jedna vrsta stanica ima normalan broj kromosoma, a druga višak kromosoma, odnosno 47 (učestalost 1-2%)
- c) Translokacijski tip, najčešće između arkocentričnih kromosoma 14 i 21- tijekom podjele stanica dio 21.kromosoma translocira se i zalijepi za drugi kromosom (učestalost 3-4%) (1,2)

Najkritičnije područje za SD nalazi se na dugom kraku 21 kromosoma jer se tu nalaze geni koji u triplikatu uzrokuju promjene tipične za sindrom- srčane greške, fenotipske promjene lica, smanjena težina i dužina pri porođaju, itd.

## 1.1 Nastanak trisomije 21

SD jedan je od najpoznatijih poremećaja broja kromosoma (aneuploidija). Aneuploidija je numerička kromosomska aberacija koju karakterizira promjena broja kromosoma unutar para kromosoma. Razlikujemo polisomiju i monosomiju. Postojanje 3, 4 ili 5 homolognih kromosoma predstavlja trisomiju, tetrasomiju ili pentasomiju kao tip polisomije. Većina aneuploidija uzrokovana je nerazdvajanjem kromosoma tijekom oogeneze u prvoj mejotičkoj diobi i to najčešće u parovima kromosoma brojem 8, 13, 15, 16, 18, 21, 22. Drugi način nastanka aneuploidije je nerazdvajanje istog para kromosoma u gametama majke. Jedini dokazani uzrok koji se povezuje s nerazdvajanjem kromosoma je dob majke. Potvrđena je češća pojava nerazdvajanja kromosoma u majki iznad 35 godina. Iz navedenog zaključujemo da nastanak aneuploidije raste sa starošću majke, a najčešće je uzrokovan nerazdvajanjem kromosoma (3).

Sve promjene broja kromosoma i postojanje neke abnormalnosti vidljive su analizom kariotipa. Na kariotipu osoba sa SD vidimo trisomiju 21 kromosoma što nam pokazuje i Slika 1.



Slika1. Kariotip osobe sa sindromom Down, Preuzeto sa: [http:// www.google.hr/ #q=kariotip sindroma Down](http://www.google.hr/#q=kariotip+sindroma+Down), pristupljeno: 9.4.2014.

## 1.2. Građa kromosoma 21

Humani kromosom 21 je najtemeljitiše izučavan čovjekov kromosom. Kromosom 21 je akrocentrični kromosom dužine 47 Mb. Dugi krak kromosoma 21 dugačak je 33.6 MB i čini oko 1% sekvencioniranog čovjekovog genoma. Kratki krak dugačak je 13 MB i čine ga višestruko ponavljajući nizovi baza koji su siromašni genima. Postoje istraživanja koja nastoje povezati spoznaje molekularne biologije o građi kromosoma 21 s varijacijama u genotipu i njegovoj ekspresiji. Iako naš organizam kompenzira pojačanu ekspresiju nekih gena čini se da mnogi nisu regulirani. Smatra se da je područje dužine 5 Mb između D2158 i D2142 povezano s duševnim zaostajanjem i dismorfičnim crtama koje su karakteristične za SD. No, do sada nije otkriveno koji su to geni, u kojoj mjeri i na koji način uključeni u nastanak kliničke slike SD (1,4).

### 1.3. Kliničke promjene

Djeca sa SD imaju karakterističan izgled:

- 1) Koso položene oči, konjunktivitis, slabovidnost, Brushfieldove pjege, epikantus
- 2) Mikrocefalija, brahicefalija



Slika 2. Karakterističan položaj očiju kod sindroma Down.

Preuzeto s: [http:// www.google.hr/ #q=sindrom Down- koso položene oči](http://www.google.hr/#q=sindrom+Down-koso+polozene+oci), pristupljeno: 9.4. 2014.



- 3) Udubljeni korijen nosa, nosnice su uvrnute prema gore



Slika 3. Karakterističan izgled lica kod sindroma Down,

Preuzeto s: [http://www.google.hr/#q=sindrom Down](http://www.google.hr/#q=sindrom+Down), pristupljeno: 9.4. 2014.

- 4) Veliki, izbočeni, izbrazdani jezik, geografski jezik, široko otvorena usta, mala donja čeljust, široko nepce, rijetko rascjep usne i nepca, spuštteni kutovi usana



Slika 4. Karakterističan oblik jezika kod SD,

Preuzeto s: [http://www.google.hr/#q=sindrom Down- izbrazdani jezik](http://www.google.hr/#q=sindrom+Down-+izbrazdani+jezik), pristupljeno: 9.4. 2014.

- 5) Male dismorfne uši, loše položene uške (javlja se naglušnost konduktivnog tipa)  
6) Kratak vrat s pojačanim kožnim naborima

- 7) Široke šake, brahidiktalija, klinodiktalija petog prsta, transverzalna brazda na dlanu, tj. brazda 4. prsta, dismorfija noktiju, široki razmak između palca i drugog prsta na stopalu



Slika 5. Brazda četvrtog prsta,

Preuzeta sa: [http://www.google.hr/#q=sindrom Down](http://www.google.hr/#q=sindrom+Down), pristupljeno: 9.4.2014.

U osoba sa SD javlja se srednja do blaga mentalna retardacija, usporen razvoj govora, kratak vijek života koji je posljedica srčanih mana, te psihički poremećaji. Niskog su rasta, skloniji debljanju i šećernoj bolesti, a djevojčice su fertile. Zbog sniženih vrijednosti limfocita CD4+ i CD8+ imaju česte upale dišnih puteva, različite oblike leukemije, te sklonost autoimunom tireoditisu. Poznato je da djeca sa SD imaju smanjenu razinu homocisteina u plazmi (što ukazuje na funkcionalni defekt folata) (1).

## 1.4. Epidemiologija

Na osnovu podataka Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ), te Hrvatskog registra o osobama s invaliditetom, donosimo podatke o pojavnosti SD (5).

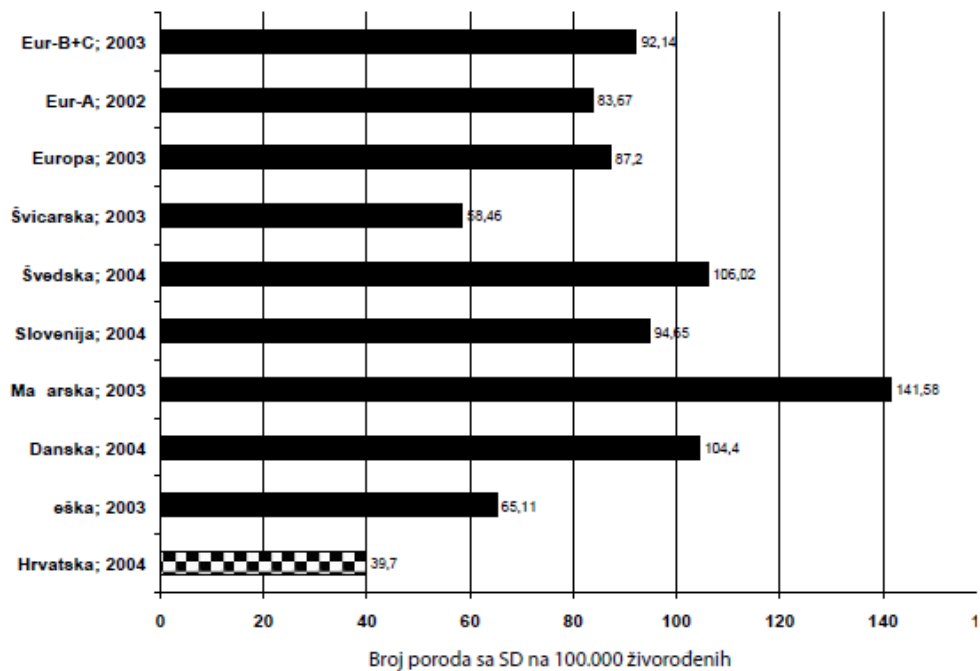
Ishod trudnoće zbog SD može biti trojake naravi. Prvo, majka može imati spontani prekid trudnoće zbog viška genetskog materijala što je nespojivo sa životom. No podaci o spontanom prekidima trudnoće nisu rutinski dostupni pa pravu učestalost ove bolesti ne možemo sa sigurnošću procijeniti. Drugo, prekid trudnoće na zahtjev majke nakon što je saznala da je potvrđena dijagnoza SD kod djeteta. Treći ishod su djeca rođena sa SD. Današnji podatci nam pokazuju da je učestalost ove bolesti 1:600-800 poroda. Taj broj varira od zemlje do zemlje i ovisi o tome provode li se u toj zemlji probiri za SD (1,5).

**Tablica 1. Rođeni sa SD u RH u razdoblju od 2000. do 2005.**

|        |            |     | REGISTRI<br>PO PORODU     | HRVATSKI<br>REGISTAR |                           |
|--------|------------|-----|---------------------------|----------------------|---------------------------|
| GODINA | ŽIVOROĐENI |     |                           |                      |                           |
|        |            | SD  | Stopa/1000<br>živorodenih | SD                   | Stopa/1000<br>živorodenih |
| 2000.  | 43,746     | 14  | 0,3                       | 38                   | 0,9                       |
| 2001.  | 40,993     | 19  | 0,5                       | 58                   | 1,4                       |
| 2002.  | 40,094     | 45  | 1,1                       | 39                   | 1,0                       |
| 2003.  | 39,668     | 28  | 0,7                       | 36                   | 0,9                       |
| 2004.  | 40,307     | 16  | 0,4                       | 40                   | 1,0                       |
| 2005.  | 42,492     | 20  | 0,5                       | 41                   | 1,0                       |
| Ukupno | 247,3      | 123 | 0,5                       | 252                  | 1,0                       |

Preuzeto iz: V. Čulić, S. Čulić, V.(2008.): *Sindrom Down*. Split: Slobodna Dalmacija, str.54. (1)

Iz ove tablice vidimo da je u RH u razdoblju od 2000. do 2005. godine rođeno 123 djece sa SD. Najviše ih je rođeno u 2002. godini, njih 45, a najmanje u 2000. godini, njih 14. Prosječna stopa za to razdoblje bila je 0,5/1000 živorođenih a raspon joj je bio od 0,3/ 1000 do 1,1/ 1000 živorođenih. Podatci u ovoj tablici prikupljeni su iz obrazaca koji su sukladni zakonskim propisima RH i oni se moraju popunjavati za svaki porod u RH (1).



Slika 6. Broj novorođene djece sa SD u nekim zemljama Europe,

Preuzeto s: WHO i V. Čulić, S. Čulić Sindrom Down, pristupljeno 9.4.2014.

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), Hrvatska spada u zemlje s malom stopom rođenih sa SD.

Najčešći rizik pojave sindroma Down je dob majke. U tablici su prikazane dobi trudnica od 20 do preko 45 godina i vidimo da je rizik kod mlađih trudnica višestruko niži u odnosu na starije trudnice.

**Tablica 2. Rizik nastanka SD s obzirom na dob majke**

| Dob majke (godine) | Rizik  | Rizik (%) |
|--------------------|--------|-----------|
| 20                 | 1:1500 | 0,066     |
| 30                 | 1:800  | 0,125     |
| 35                 | 1:270  | 0,37      |
| 40                 | 1:100  | 1,0       |
| >40                | 1:50   | 2,0       |

Preuzeto sa: V. Čulić, S. Čulić sindrom Down, str.55 (4)

Iz ove tablice vidimo da je predisponirajući čibmenik rizika pojave SD dob majke. Kod trudnica od 20 godina je 0,066% i višestruko je niži u odnosu na majke od 40 godina.

U Hrvatskoj je, u razdoblju od 2000. do 2005. godine zabilježeno 85 umrlih od SD, i to 42 muškog spola i 43 ženskoga spola. Najviše umrlih bilježi se u prve četiri godine života (58,8%) i u skupinama starijih od 30 godina (30,6%). Sam uzrok smrti nije poznat (5).

Sve trudnice sa povećanim rizikom trebale bi se uključiti u program probira neinvazivnim i invazivnom metodama. Uz pomoć genetskog informiranja roditeljima se treba pružiti pomoć u sagledavanju rezultata probira, rizika i posljedica njihovih odluka. Ono što je bitno da se stalno provode programi osvješćivanja zajednice o SD, te stvore programi za socijalizaciju osoba sa SD.

**Tablica 3. Osobe sa SD umrle u RH u razdoblju od 2000. do 2005. godine**

| Godina | Spol   | Dob(g) |     |     |       |       |     | Ukupno |
|--------|--------|--------|-----|-----|-------|-------|-----|--------|
|        |        | 0      | 1-4 | 5-9 | 10-19 | 20-29 | >30 |        |
| 2000.  | Muški  | 5      | -   | -   | -     | -     | 1   | 6      |
|        | Ženski | 3      | -   | 1   | -     | -     | 1   | 5      |
|        | Ukupno | 8      | -   | 1   | -     | -     | 2   | 11     |
| 2001.  | Muški  | 1      | 2   | -   | 1     | -     | 2   | 6      |
|        | Ženski | 2      | 3   | -   | -     | 1     | 3   | 9      |
|        | Ukupno | 3      | 5   | -   | 1     | 1     | 5   | 15     |
| 2002.  | Muški  | 1      | 3   | -   | -     | -     | 1   | 5      |
|        | Ženski | 1      | -   | -   | -     | -     | 3   | 4      |
|        | Ukupno | 2      | 3   | -   | -     | -     | 4   | 9      |
| 2003.  | Muški  | 5      | -   | -   | -     | 1     | 4   | 1      |
|        | Ženski | 4      | 2   | -   | -     | -     | -   | 6      |
|        | Ukupno | 9      | 2   | -   | -     | -     | 4   | 16     |
| 2004.  | Muški  | 2      | 2   | -   | -     | 1     | 1   | 6      |
|        | Ženski | 3      | -   | -   | 1     | 1     | 4   | 9      |
|        | Ukupno | 5      | 2   | -   | 1     | 2     | 5   | 15     |
| 2005.  | Muški  | 6      | 2   | -   | -     | -     | 1   | 9      |
|        | Ženski | 2      | 1   | 1   | -     | 1     | 5   | 10     |
|        | Ukupno | 8      | 3   | 1   | -     | 1     | 6   | 19     |
| Svega  | Muški  | 20     | 9   | -   | 1     | 2     | 10  | 42     |
|        | Ženski | 15     | 6   | 2   | 1     | 3     | 16  | 43     |
|        | Ukupno | 35     | 15  | 2   | 2     | 5     | 26  | 85     |

Preuzeto s: Državni zavod za statistiku, V. Čulić, S. Čulić Sindrom Down (4), pristupljeno 9.4.2014.

## 1.5. Prenatalna dijagnostika

Kako bi se na vrijeme otkrile moguće kromosopatije trudnicama se preporučava rani rekombinantni probir koji se radi između 11. i 14. tjedna trudnoće. Rani rekombinantni probir najefikasnija je metoda za detektiranje do 90% trudnoća sa SD i drugim kromosomskim greškama (6).

Da bismo procijenili sam rizik za nastanak SD u obzir moramo uzeti dob majke, ultrazvuk koji se radi između 11. i 14. tjedna trudnoće (nuhalni nabor koji je povećan kod djece sa SD ) i mjerenje vrijednosti hormona iz majčine krvi (slobodni beta humani korionski gonadotropin, free  $\beta$  hCG, engl. pregnancy associated plasma protein A- PAPP-A).

Probir koji se temelji samo na dobi majke otkrit će 30 % plodova sa SD, dok će probir koji se temelji na mjerenju PAPP-A i  $\beta$  hCG-a otkrit 60% plodova sa SD. Treća metoda probira, tj. mjerenje nuhalnoga nabora otkrit će čak 80% plodova sa SD. Stoga je kombinacija ove tri metode najefikasnija jer otkriva do 90% trudnoća sa SD-om i to je za sada najtočnija metoda probira u određivanju rizika (1).

Za razliku od ranog rekombinantnog probira koji se radi u prvom tromjesečju, u drugom tromjesečju rade se testovi probira, tzv. „double“ i „triple“. To su testovi koji se određuju iz krvi majke i imaju manju mogućnost otkrivanja, 50-70%. Iz majčine krvi se analiziraju alfafetoprotein (AFP), nekonjugirani estriol (uE), humani korionski gonadotropin (hCG) , a može se uključiti i inhibin A. Kod trudnica koje nose plod sa SD vrijednosti AFP i estriola u krvi su snižene, dok su vrijednosti hCG-a i inhibina povišene (7).

U samoj prenatalnoj dijagnostici trisomije 21 koriste se još invazine i neinvazine metode. U invazivne metode spadaju amniocenteza i metoda uzimanja korionski resica (CVS) koje se koriste već dugi niz godina i pokazalo se da imaju visoku točnost u određivanju cijelog kariograma ploda. Amniocenteza se radi od 15. do 18. tjedna trudnoće i ona nam služi za analizu kromosoma ploda. Međutim, svaki invazivni test nosi rizik spontanog pobačaja, a nakon ovog zahvata on iznosi 0,7-1%. Metodom korionskih resica uzima se uzorak tkiva iz

placente radi analize stanica ploda. Postupak se uglavnom provodi između 9.-14. tjedna gestacije, a rizik za spontani pobačaj veći je nego kod amniocenteze za 3-4 %. Odnedavno se u svijetu, a i kod nas, koriste i neinvazivne genetske metode iz krvi majke (engl. non-invasive fetal trisomy test, NIFTY) koje mogu s 99% sigurnošću isključiti najčešće kromosomske greške (trisomija 13,18,21 i spolno vezane kromosomske greške).

Danas se u prenatalnoj diagnostici rabe i razne citogenetičke metode kao što je fluorescentna in situ hibridizacija (FISH) i kvantitativne lančane reakcije polimezare (engl. quantitative polymerase chain reaction- Q-PCR) koje su vrlo brze, a imaju visoku osjetljivost i specifičnost (1).

Utvrđivanjem prenatalnog rizika za razvoj SD temelji se na dobrovoljnom pristanku roditelja. Roditelji se trebaju upoznati s mogućim neinvazivnim i invazivnim metodama samog probira i dijagnostike, te oni trebaju dati pisani pristanak.



## **2.CILJ RADA**

Cilj ovoga rada bio je objasniti povezanost starosti roditelja sa pojavnošću sindroma Down. Zbog sve užurbanijeg života i kasnijeg planiranja majčinstva rađa se sve više djece sa kromosomskim greškama. Iako Hrvatska za sada ima malu stopu oboljelih očekuje se da će u budućnosti ta brojka rasti zbog samog načina življenja.

U ovom radu cilj mi je bio objasniti i nastanak trisomije 21, prikazati kliničku sliku sindroma Down, različite komplikacije koje se javljaju tijekom života, te ukazati na povezanost starosti roditelja kao rizičnog faktora na pojavnost SD.

### 3.RASPRAVA

Trisomija 21 kromosoma jedna je od najčešćih kromosomskih aberacija. U 95% slučajeva, kromosom viška nastaje kao rezultat mejotskog nerazdvajanja kromosoma (engl. non disjunction, NDJ). U većini slučajeva greška se javlja tijekom majčine oogeneze, osobito tijekom mejoze I (MI) (8). Osim trisomije 21, nerazdvajanje kromosoma uzrok je i drugih trisomija i to je vidljivo iz studija o spontanim prekidima trudnoća gdje su zigota i zametak toliko oštećeni da mogu preživjeti nekoliko samo dana nakon oplodnje. Oko 50% svih spontanih pobačaja ima kromosomski poremećaj (tablica 4), a učestalost kromosomskih aberacija u morfološki normalnih embrija je oko 20%. No, od začeća pa dalje učestalost kromosomskih poremećaja se smanjuje; do rođenja se smanji na 0,5-1% dok u mrtvorodenčadi iznosi 5%.

**Tablica 4. Učestalost pojave abnormalnosti kromosoma u spontanim pobačajima**

| Abnormalnost    | Učestalost (%) |
|-----------------|----------------|
| Trisomija 13    | 2              |
| Trisomija 16    | 15             |
| Trisomija 18    | 3              |
| Trisomija 21    | 5              |
| Druge trisomije | 25             |
| Monosomija x    | 20             |
| Triploidija     | 15             |
| Tetraploidija   | 5              |
| Drugo           | 10             |

Preuzeto iz: Ljiljana Zorgolen: Humana genetika, str. 15.

U istraživanju gdje je analizirano 1,700 kariotipova otkriveno je da u trudnica mlađih od 24 godine uzrok gubitka trudnoće bila trisomija 21 kromosoma (14%). Postotak raste na 38% u žena koje su zatrudnjele od 40 do 44 godine starosti (9). Pellestor i sur. (2003) pronašli su slične stope aneuploidije među 1,367 karotipova jajnih stanica u 520 žena : 8.5% jajnih stanica s aneuploidijom kod žena mlađih od 24 godina u usporedbi sa 39,5 % kod žena u dobi od 40 do 44 godine. Povećanje aneuploidije temeljni je faktor za povećanu neplodnost među starijim ženama (10,11) .

Sve više se istražuje učinak dobi majke na funkciju jajnika i samu hormonsku funkciju ( npr. Eichenlaub - Ritter i Boll 1989; Gaulden 1992; Warburton 2005). Sve to dovodi do istraživanja mehanizama starenja jajne stanice i povezanost starenja na smanjenju funkciju mitohondrija, diobenog vretena, itd (npr. de Bruin i sur 2004; Eichenlaub - Ritter et al 2004; Hodges sur 2005; Schon i dr., 2000; Steuerwald et al 2005). S druge strane, istražuju se pričuve oocita (tzv. bazeni) kako bi se utvrdilo jesu li su žene kod kojih je došlo do kromosomskog nerazdvajanja imale manju pričuvu oocita (12).

### 3.1. Faktori rizika

Jedan od faktora rizika za nastanak SD je dob majke (10), barem u slučajevima gdje je kromosom viška nastao u jajnim stanicama. Sam proces oogeneze je dugotrajan i dolazi do zaustavljanja mejoze što ga čini ranjivijim procesom na nerazdvajanje kromosoma od procesa spermatogeneze (13). Najčešći mehanizam u istraživanjima učinka životne dobi na pojavnost trisomija je nerazdvajanje kromosoma majčinih jajnih stanica. Ako se izgubi kromosom viška u stanicama embija, javit će se mozaicizam bez fenotipa SD, ali trisomne stanice ostat će u spolnim žlijezdama (14). Uz učinak životne dobi majke, promijenjena rekombinacija također je rizični faktor za nastanak trisomije (15). Warren i sur. (1987.) bili su prvi koji su otkrili da poremećaj rekombinacije u mejozi dovodi do trisomije 21. Rekombinacija je recipročna izmjena dijelova homolognih kromosoma i odvija se redovito tijekom stvaranja gameta.

S porastom dobi dolazi do brže razgradnje staničnih proteina koji su uključeni u formiranje diobenog vretena i u razdvajanje sestrinskih kromatida u anafazi. Brža razgradnja proteina nameće rizik kromosomskog nerazdvajanja i u MI i u MII. Oko 45% trisomija 21 nastale su zbog nerazdvajanja kromosoma u majčinoj MI. Osim toga, sama rekombinacija utječe na razdvajanje homologa u mejotičkoj diobi. U slučajevima gdje je trisomija izazvana u majčinoj MI, većina rekombinacija se dogodila na telomeri 21q, dok se kod trisomija uzrokovanih u MII rekombinacija događa u pericentričnoj regiji kromosoma 21 (15). Telomera je regija ponavljajućih sekvenci nukleotida na svakom kraju kromatida, koja štiti kraj kromosoma od oštećenja ili od fuzije sa susjedim kromosomom, dok se pericentrična regija nalazi oko centromere. Sve češće se istražuje odnos životne dobi i rekombinacije kako bi se rastumačilo uzrok kromosomskog nerazdvajanja (15,16). Samo kromosomsko nerazdvajanje je složen i multifaktorski proces čiji mehanizam nastanka možemo podijeliti u dvije skupine: nerazdvajanje ovisno i neovisno o dobi (17).

Da bi se precizirao učinak dobi majke koriste se različiti specifični DNA markeri koji otkrivaju izvor pogrešaka (oca ili majke). Takva studija pokazala je da su oko 90% pogrešaka s majčine strane (npr. , Gomez i dr., 2000; Mikkelsen i dr., 1995; Sherman i sur 2005; Yoon et al 1996). Uz to specifični markeri preicentričnog kromosoma 21 omogućuju kategoriziranje pogrešaka bilo u MI ili MII. Očekuje se da će učinak majčine pogreške biti ograničen na MI, jer MI počinje tijekom fetalnog života i završava desetljećima kasnije u vrijeme ovulacije. Nasuprot tome, MII je pokrenuta i završava 3-4 dana u vrijeme ovulacije. Omjer stanica u MI i MII trebao bi se povećavati s dobi majke. Pogreške u MI i MII poručavane su u trisomijama

kod svih majki, njihov omjer je 3:1u korist MI (8). Lamb i sur. (1996) pronašli su određene razlike u rekombinacijama između MI i MII . Oni su predložili da neke pogreške u MII ne mogu biti " klasične " greške u razdvajanju sestrinskih kromatida tijekom mejoze II, već se mogu dogoditi u mejozi I (4).

### **3.2. Rezultati dosadašnjih istraživanja**

Sveučilište Emory u Atlanti provelo je istraživanje o dobi majke kao riziku za nastanak SD. Koristili su podatke iz dvaju podpopulacijskih studija: Atlanta Down Syndrome Project (ADSP) (1989.-1999.) i National Down Syndrome Project (2001.-2004). Studije su bile identične u metodologiji, ali su se razlikovale u vremenskom okviru kada su prikupljeni podatci. Studije su uključivale sve živorođene novorođenčadi sa SD ili mozaikom SD rođenih u pet županija. Kasnije Emory proširuje studiju na pet drugih mjesta u zemlji. Svi podatci su prikupljeni pomoću nadzora sustava novorođenčadi. Ukupno je u obje studije bilo 1.215 obitelji u kojima dijete ima SD i 1.375 kontrolnih obitelji. Slika 7. daje ukupne podatke stanovništva i podjelu tih brojeva proučavanjem (ADSP ili NDSP) uključujući srednju dob majke pri rođenju djeteta kao predmet istraživanja i kontrola (4).

| Study site<br>(years of enrollment) | Study<br>sample                                     | Eligible |                             | Enrolled |                             | Participation<br>rate (%) |
|-------------------------------------|---|----------|-----------------------------|----------|-----------------------------|---------------------------|
|                                     |   | N        | Maternal age<br>(mean ± SD) | N        | Maternal age<br>(mean ± SD) |                           |
| ADSP-GA<br>1/89-12/99               | Case  | 400      | 30.5 ± 7.2                  | 308      | 30.0 ± 7.0                  | 77.0                      |
|                                     | Control   | 577      | 27.2 ± 6.2                  | 398      | 27.2 ± 6.2                  | 69.0                      |
|                                     | Population N = 447,436; maternal age = 27.4 ± 6.1   |          |                             |          |                             |                           |
| NDSP Total                          | Case  | 1,481    | 33.2 ± 7.2                  | 907      | 33.1 ± 7.1                  | 61.4                      |
|                                     | Control   | 1,716    | 28.1 ± 6.2                  | 977      | 28.8 ± 6.2                  | 56.9                      |
|                                     | Population N = 1,460,083; maternal age = 28.3 ± 6.2 |          |                             |          |                             |                           |
| NDSP-GA<br>1/01-9/04                | Case  | 206      | 33.5 ± 6.7                  | 154      | 33.4 ± 6.6                  | 74.8                      |
|                                     | Control   | 239      | 28.3 ± 5.8                  | 170      | 28.9 ± 5.8                  | 71.1                      |
|                                     | Population N = 204,696; maternal age = 28.1 ± 6.2   |          |                             |          |                             |                           |
| NDSP-AR<br>10/00-9/03               | Case  | 96       | 30.1 ± 8.6                  | 68       | 30.0 ± 8.5                  | 70.8                      |
|                                     | Control   | 117      | 25.2 ± 6.1                  | 75       | 26.3 ± 6.2                  | 64.1                      |
|                                     | Population N = 110,007; maternal age = 25.3 ± 5.7   |          |                             |          |                             |                           |
| NDSP-CA<br>1/01-6/03                | Case  | 498      | 33.3 ± 7.4                  | 267      | 33.0 ± 7.4                  | 53.6                      |
|                                     | Control   | 604      | 27.7 ± 6.4                  | 261      | 28.1 ± 6.5                  | 43.2                      |
|                                     | Population N = 563,211; maternal age = 28.3 ± 6.3   |          |                             |          |                             |                           |
| NDSP-IA<br>1/01-12/03               | Case  | 126      | 31.7 ± 6.8                  | 75       | 31.8 ± 6.7                  | 59.5                      |
|                                     | Control   | 150      | 27.2 ± 5.4                  | 81       | 28.0 ± 5.0                  | 54.0                      |
|                                     | Population N = 113,295; maternal age = 27.1 ± 5.7   |          |                             |          |                             |                           |

|                       |   |       |            |       |            |      |
|-----------------------|---|-------|------------|-------|------------|------|
| NDSP-NJ<br>1/01-6/04  | Case  | 400   | 34.2 ± 6.8 | 252   | 34.2 ± 6.6 | 63.0 |
|                       | Control   | 457   | 29.3 ± 6.0 | 299   | 30.0 ± 6.1 | 65.4 |
|                       | Population N = 329,587; maternal age = 29.4 ± 6.    |       |            |       |            |      |
| NDSP-NY<br>10/00-9/03 | Case  | 155   | 33.4 ± 7.1 | 91    | 33.1 ± 6.6 | 58.7 |
|                       | Control   | 149   | 29.2 ± 6.2 | 91    | 29.2 ± 6.2 | 61.1 |
|                       | Population N = 139,287; maternal age = 29.1 ± 6.2   |       |            |       |            |      |
| ADSP + NDSP Total     | Case  | 1,881 | 32.7 ± 7.3 | 1,215 | 32.3 ± 7.2 | 64.6 |
|                       | Control   | 2,293 | 27.9 ± 6.2 | 1,375 | 28.3 ± 6.2 | 60.0 |
|                       | Population N = 1,907,519; maternal age = 28.1 ± 6.2 |       |            |       |            |      |

Slika 7. Srednja majčinska dob i standardna devijacija (SD) za Atlanta Down Sindrom Project (ADSP), National Down Sindrom Project (NDSP) i rođene populacije tijekom studije preuzeto s: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2833410/#!po=2.50000> pristupljeno; 29.4.2014.

Svakoj obitelji koja je sudjelovala u studiji određen je genotip za panel specifičnih polimorfnih markera kromosoma 21 (prvenstveno short tandem repeat polymorphism STRPs) koji obuhvaćaju 21q (12). Doprinos roditeljskih markera alela na dijete s SD se koristiti za

utvrđivanje podrijetla pogreške nerazdvajanja, tj. je li pogreška nastala od strane majke ili oca. U manjem broju slučajeva, gdje je otac bio nedostupan, podrijetlo pogreške temeljilo se na informacijama dobivenih od majke. Pogreška je bila majčinska kada su svi markeri bili konzistentni s majčinim podrijetlom. Pogreška s očeve strane je onda kada su najmanje dva markera u suprotnosti s majčinim podrijetlom.

Nakon što je određeno podrijetlo pogreške, skup markera koji se nalaze u pericentričnoj regiji koristi se za određivanje gdje se pogreška dogodila, u MI ili MII. Naime, ako se roditeljska heterozigotnost zadržana u trisomiji potomstva onda se greška nerazdvajanja kromosoma dogodila tijekom mejoze I i tu se homolozi nisu pravilno razdvojili. No ako se roditeljska heterozigotnost smanjila došlo je do pogreške tijekom MII.

Posljednja kategorija pogrešaka uključuje post-zigotične pogreške. Ona se karakterizira kada su svi markeri roditeljskog podrijetla svedeni na homozigotnost (dva istovjetna alela za neko svojstvo) duž cijelog kromosoma. Kriterij za uspostavljanje pogreške kao mitotička pogreška uključuje najmanje osam homozigotnih markera u rasponu duljina 21q. No ne postoji precizna metoda za razlikovanje ove pogreške od pogreške u MII (16).

Postoji veza između starije dobi majke i veće pojavnosti SD ali samo ako greška nerazdvajanja kromosoma potječe od majke (otkrili i Antonarakis sur 1993; Carothers sur 2001; Petersen i suradnici 1993.). Također postoji povezanost između dobi majke i pogrešaka u MI i MII (8,18). Dakle, fiziološko zaustavljanje mejoze može u kasnijoj životnoj dobi ugroziti sposobnost jajne stanice da dovrši obje faze ispravno. Uz to, dolazi do promjene ekspresije gena u oocitama kako majka stari. Promijenjena je ekspresija gena koji su uključeni u regulaciju staničnog ciklusa, energetske putove, kontrolu transkripcije i odgovor na stres. Takve promjene uzrokuju abnormalnosti diobenog vretena i one su uočene u jajnim stanicama starijih majki (19).

Također, uz odsustvo rekombinacije, distalni polazaj hijazmi je utvrđeni faktor osjetljivosti za kromosom 21 (15). Ako je hijazma distalno postavljena, dolazi do smanjenog spajanja homologa i neprecizno se usmjeravaju kinetohore, mjesto gdje se vežu vlakna vretena prema suprotnom polu (20,21). Samo jedna razmjena u telomeri dovodi do povećanog rizika za pogrešku u MI, dok razmjena u pericentralnoj regiji dovodi do većeg rizika za pogrešku u MII. U mlađih majki uglavnom su razmjene pogadale telomernu regiju pa su nastajale pogreške razdvajanja u MI. S druge strane, kod starijih majki razmjene su pogadale pericentriolarnu regiju pa su nastajale greške razdvajanja u MII (4). Kao što je



navedeno u Oliver et al., 2008 ovaj rezultat je iznenađenje jer se suprostavlja modelu u kojem dob utječe na osjetljivost hijazme kao neovisan čimbenik rizika (kao u MI). Suprotno tome ovaj rezultat pokazuje da je razmjena preicentromerne regije jako ovisna o dobi kao faktoru rizika za nerazdvajanje kromosoma u MII. Novije studije dokazuju da dob ima još jači učinak (slika 8). Iako je uzorak mali, statistički je značajna promjena u položaju hijazme s porastom dobi u MII slučajevima. Regresija položaja hijazmi ovisno o dobi majke pokazana je „t“ vrijednošću i iznosi 7,1 za p vrijednost <0,0001. To nam pokazuje jaku linearnu tendenciju razmjene centomera za starije majke (intervali 2,3,4) i postupnog pomicanja hijazme prema kraju kromosoma (intervali 5,6,7) za mlade majke (13).

Frequency distribution of recombination events.

| Types of NDJ | Maternal age group | Sample Size | Marker intervals along 21q (Centromere to Telomere) |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|--------------|--------------------|-------------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|              |                    |             | 1   | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    | 8    | 9    | 10   | 11   | 12   |
| MI           | Young ( ≤28yrs )   | 11          | 0.00  | 0.04 | 0.04 | 0.09 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.09 | 0.26 | 0.35 | 0.13 |
|              | Middle (29–34yrs)  | 2           | 0.00  | 0.00 | 0.00 | 0.5  | 0.5  | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
|              | Old ( ≥35 )        | 5           | 0.00  | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.4  | 0.4  | 0.00 | 0.00 | 0.2  | 0.00 | 0.00 |
| MII          | Young ( ≤28yrs )   | 8           | 0.00  | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.16 | 0.08 | 0.21 | 0.16 | 0.13 | 0.13 | 0.13 |
|              | Middle (29–34yrs)  | 8           | 0.00  | 0.00 | 0.03 | 0.16 | 0.25 | 0.37 | 0.03 | 0.16 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
|              | Old ( ≥35 )        | 9           | 0.00  | 0.2  | 0.43 | 0.26 | 0.11 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |

NDJ - Nondisjunction, MI - Meiosis I, MII - Meiosis II.

Slika 8. Učestalost rekombinacije u mejozi među majkama različite dobi u Mi i MII

Preuzeto s: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2732749/#!po=4.16667>

pristupljeno: 30.4.2014.

Rekombinacija pomaže orijentirati kromosome kako bi se osiguralno razdvajanje homolognih kromosoma ili sestrinskih kromatida u anafazi. Ako dođe do smanjenja ili odsustva rekombinacije imamo povećani rizik za nerazdvajanje kromosoma, a rizik se povećava s godinama zbog naglog pogoršanja proteina jajnika koji čine nadzor i „back up“ sustav za odvajanje kromosoma (17). Kod mlađih majki, čak kod njih 80% dolazi do izostanka rekombinacije i njezin izostanak je jedini faktor rizika za nerazdvajanje kromosoma. Dok je kod starijih majki je taj broj nešto manji, u 67% slučajeva dolazi do izostanka rekombinacije i zato sami izostanak rekombinacije nije jedini faktor rizika. No sama

tendencija nije linearna (slika 9), srednja dob pokazuje značajan udio nerekombinantne mejoze.

Frequency distribution of recombination in meioses among the maternal age groups of both MI and MII cases.

| Types of NDJ | Maternal age group | Sample Size | Frequency of observed number of recombination events |      |      |
|--------------|--------------------|-------------|--|------|------|
|              |                    |             | 0  | 1    | ≥ 2  |
| MI           | Young (≤28yrs)     | 60          | 0.8  | 0.18 | 0.02 |
|              | Middle (29–34yrs)  | 26          | 0.88   | 0.08 | 0.04 |
|              | Old (≥35)          | 21          | 0.67   | 0.24 | 0.09 |
| MII          | Young (≤28yrs)     | 11          | -  | 0.73 | 0.27 |
|              | Middle (29–34yrs)  | 10          | -  | 0.8  | 0.2  |
|              | Old (≥35)          | 10          | -  | 0.9  | 0.1  |

NDJ - Nondisjunction, MI-Meiosis I, MII - Meiosis II.

Slika 9. Učestalost rekombinacije u mejozi među majkama različite dobi u Mi i MII

Preuzeto s: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2732749/#!po=4.16667>

pristupljeno: 30.4.2014.

Dokazana je i povezanost između položaja rekombinacije i dobi majke. Kod mlađih majki u 48% slučajeva prepoznat je crossingover u području od 5,1 Mb na telomeri, s još 35% rekombinacija na susjednoj pericentričnoj regiji (0,4 Mb). S druge strane, 23% rekombinacijskih događaja kod starijih majki bilo je u pericentričnoj regiji, a niti jedan na telomeri (16).

Mjesto rekombinacije i životne dobi (slika10) pokazuje položaj rekombinacije u MI i MII, a izvedeno je iz slučajeva trisomije 21 kod majki različitih dobnih skupina.

Positional Distribution of Single Recombination Events for Meiotic I and Meiotic II  
Derived Trisomy 21 Among Mothers of Different Age Groups

| <i>Stage of error</i> | <i>Maternal age group</i> | <i>Sample size</i> | <i>Mean maternal age (years±SD)</i> | <i>No. of cases with one recombination stratified by chromosomal intervals</i> |               |               |
|-----------------------|---------------------------|--------------------|-------------------------------------|--|---------------|---------------|
|                       |                           |                    |                                     | <i>Proximal</i>  | <i>Medial</i> | <i>Distal</i> |
| MI                    | Young (<35)               | 10                 | 27.75±4.51                          | 0  | 3             | 7             |
|                       | Older (≥35)               | 5                  | 37.75±1.70                          | 0  | 3             | 2             |
| MII                   | Young (<35)               | 5                  | 31.22±2.90                          | 5  | 0             | 0             |
|                       | Older (≥35)               | 4                  | 39.75±2.75                          | 4  | 0             | 0             |

Slika 10. Distribucija pojedinačne rekombinacije u MI i MII kod majki različitih dobnih skupina preuzeto s: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3265771/#!po=6.25000> pristupljeno: 1.5.2014.

### 3.3. Istraživanja u Hrvatskoj

Uz suradnju sa SD udrugama u Hrvatskoj napravljeno je istraživanje povezanosti dobi roditelja na nastanaka nerazdvajanja kromosoma. U studiji su sudjelovali veći gradovi Hrvatske (Rijeka, Zagreb, Pula, Split, Karlovac, Čakovec i Osijek), a prikupljeno je 116 uzoraka krvi roditelja djece sa SD. U 76 slučajeva bili su prisutni uzorci oba roditelja, a u 40 slučajeva uzorak krvi dobiven je samo od majke. Srednja dob majki i očeva u trenutku rođenja djeteta sa SD je  $31,00 \pm 6,5$  i  $34,12 \pm 6,8$  godina. Studija je odobrena od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Rijeci.

Genotipizacija je provedena korištenjem 11 STR markera u rasponu od centromere do telomere kromosoma 21q. STR markeri podjeljeni su u tri intervala: proksimalni interval koji uključuje D21S258, D21S120, D21S1414, D21S1432 i D21S11 markere; medijalni interval koji uključuje D21S1435, D21S226, D21S1270 i IFNAR, i distalni interval koji uključuje D21S1412 i D21S1411 markere. Svi markri izabrani su iz Ensembl Genom Browser baze podataka. Za svaki marker rađena je lančana reakcija polimeraze (engl. polymerase chain reaction, PCR) i PCR produkti razdvojeni su pomoću elektroforeze (16).

Statistička analiza provedena je hi- kvadrat testom, neparametrijskim testovima za korelacije (2001; Stat mekana, Inc.).

U 75 od 76 cijelovitih obitelji pronađeno je podrijetlo pogreške, u 40 slučajeva u kojima je postojao samo uzorak majke, u njih 27 utvrđeno je podrijetlo pogreške. Slika 10. pokazuje frekvencije roditeljskog podrijetla trisomije 21 i faze nerazdvajanja kromosoma prema roditeljskoj dobi. Srednja životne dob nije bila statistički značajno različita između majki u MI i MII ( $p = 0,153$ ).

| Parental origin and stage of error | No. of cases (%) | Percentage of parental origin | Mean maternal age (years±SD) | Mean paternal age (years±SD) |
|------------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Maternal                           |                  | 93                            |                              |                              |
| Meiosis I                          | 82 (86)          |                               | 31.06±6.69                   | 34.52±7.11                   |
| Meiosis II                         | 13 (14)          |                               | 33.84±4.93                   | 35.11±4.31                   |
| Paternal                           |                  | 5                             |                              |                              |
| Meiosis I                          | 4 (80)           |                               | 23±5.65                      | 25.60±3.71                   |
| Meiosis II                         | 1 (20)           |                               | 27±0.0                       | 29±0.0                       |
| Mitotic                            | 2                | 2                             | 23.50±2.12                   | 26±0.0                       |
| Total cases                        | 102              |                               |                              |                              |

SD, standard deviation.

Slika 10. Frekvencija roditeljskog podrijetla i faze nerazdvajanja kromosoma prema roditeljskoj dobi

preuzeto sa: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3265771/#!po=6.25000>

pristupljeno: 1.5.2014.

U 93% slučajeva postoji cijeli dodatni kromosom 21 (trisomija 21) koji potječe gotovo uvijek od majke. Takvi ljudi imaju 47 kromosoma.

U 5% slučajeva trisomije su očinskog podrijetla i tu nalazimo normalni broj kromosoma od 46 kromosoma, no dodatni kromosom 21 nastao je translokacijom dugog kraka na neki drugi kromosom (rezultirajući abnormalnim kromosomom koji se ponaša kao treća kopija). Ostalih 2% slučajeva trisomija su mitotičkog podrijetla. Najčešća je translokacija t(14:21), gdje se dio dodatnog kromosoma 21 dodaje na kromosom 14. U oko polovice bolesnika s t(14:21), oba roditelja imaju normalne kariotipove, što uopućuje na de novo translokaciju. U druge polovice bolesnika, jedan roditelj (gotovo uvijek majka), iako fenotipski normalan, ima samo 45 kromosoma, od kojih je jedan t(14:21). Šansa da će majka prenositelj imati dijete sa Downovim sindromom je 3:1, no stvarni rizik je niži (oko 1:10). Ako je otac nositelj rizik je samo 1:20. Sljedeća najčešća translokacija je t(21:22). U tim slučajevima, majka nositelj ima oko 1:10 da dobije dijete sa SD, no rizik je manji za očeve. Translokacija 21q21q, koja se javlja kada se dugi krak kromosma 21 translocira na drugi kromosom 21 puno je manja učestalost. Važno je utvrditi je li roditelj prenositelj, ili mozaičan, za translokaciju 21q21q (mozaicizam znači dio normalnih stanica te dio stanica s 45 kromosoma s 21q21q translokacijom). U takvim slučajevima je svaki potomak nositelj translokacije ili će imati SD,

ili monosomiju 21 (gdje monosomija nije spojiva sa životom). Ako roditelj ima mozaicizam, rizik je manji, iako ovi ljudi također mogu imati potomke s normalnim kromosomima (16).

Mozaicizam kod SD rezultat je nerazdvajanja kromosoma tijekom dijeljenja stanica u embriju. Ljudi s mozaicizmom imaju dvije stanične linije, jednu s 46 kromosoma i jednu s 47 kromosoma. Prognoza u svezi inteligencije i rizika medicinskih komplikacija vjerojatno ovisi o udjelu stanica s trisomijom 21 u svakom različitom tkivu, uključujući mozak. Neki ljudi s mozaicizmom imaju vrlo suptilne kliničke znakove i mogu biti normalne inteligencije; ipak, čak i ljudi s mozaicizmom koji se ne može detektirati mogu imati varijabilnu ekspresiju. Ostale trisomije su mitotičkog podrijetla.

Ovi rezultati pokazuju da se model podrijetla SD u Hrvatskoj razlikuje prema drugim populacijama (8). Dobivene frekvencije majčinske MI (86 %) i MII (14 %) pokazuju sličnost u podrijetlu SD samo s mediteranskim i istočnoeurposkim populacijama (21).

Također potvrđeno je da je dob majke faktor rizika za SD, a sama dob je povezana s SD kod majki koje su imale pogrešku u MI i MII (8,9). Većina nerazdvajanja kod majki u MI bila je povezana s nedostatkom zamjene telomera i ovaj uzrok utječe na rizik nerazdvajanja bez obzira na životnu dob (6). Nasuprot tome, kod pogrešaka u MII zamjene pericentromera bile su veće i one su ovisne o dobi (4).

## 4. ZAKLJUČAK

Razvoj novijih i pouzdanijih tehnika analize kromosoma dovelo je do toga da su 1956. godine opisani poremećaji abnormalnosti broja kromosoma. Tri godine nakon toga utvrđeni su uzroci SD (47,XX/XY,+ 21).

Do danas je u laboratorijskim bazama podataka registrirano više od 20,000 različitih kromosomskih poremećaja. Kromosomske abnormalnosti uzrok su mnogih spontanih pobačaja i oštećenja djece, a uz to pridonose nastanku zloćudnih bolesti kao stečenim translokacijama i nekim drugim aberacijama.

SD je najčešća kromosomska aberacija do koje u čak u 95% slučajeva dovodi nerazdvajanje kromosoma.

Jedan od faktora rizika na pojavnost SD je dob majke, barem u slučajevima gdje je kromosom viška nastao nerazdvajanjem kromosoma u jajnim stanicama. Učinak majčine dobi na pojavnost SD očituje se u više segmenata. Prvo, kod 14% spontanih prekida trudnoće uzrok je bila trisomija 21, a javlja se kod trudnica mlađih od 24 godine, dok kod trudnica od 40 do 44 godine taj broj raste, 38% spontanih prekida trudnoće uzrokovanih SD. Drugo, učinak dobi na funkciju jajnika gdje dolazi do smanjene ekspresije gena koja se očituje u smanjenoj funkciji mitohondrija, diobenog vretena i hormona. Treće, s porastom dobi dolazi do brže razgradnje staničnih proteina koji su uključeni u formiranje diobenog vretena i u razdvajanje sestrinskih kromatida u anafazi. Brža razgradnja proteina nameće rizik kromosomskog nerazdvajanja i u MI i u MII. Oko 45% trisomija 21 nastale su zbog nerazdvajanja kromosoma u majčinoj MI.

Uz učinak životne dobi majke, promijenjena rekombinacija također je rizični faktor za nastanak trisomije. Rekombinacija pomaže u razdvajanju kromosoma u anafazi i ako dođe do smanjenja ili odsustva rekombinacije imamo veći rizika za nerazdvajanje kromosoma, a taj rizik se povećava s godinama zbog naglog smanjenja sinteze proteina jajnika koji čine nadzor i „back up“ sustav za odvajanje kromosoma.

Također uz odsustvo rekombinacije, položaj hijazmi je utvrđeni faktor osjetljivosti za kromosom 21. Ako je hijazma distalno postavljena, dolazi do smanjenog spajanja homologa. Samo jedna razmjena u području telomere dovodi do povećanog rizika za pogrešku u MI, dok razmjena u pericentromernoj regiji dovodi do većeg rizika za pogrešku u MII.

Većina trisomija 21 bila je majčing podrijetla ( 93 %), nakon čega slijedi očinske (5%) i trisomije mitotičnog podrijetla (2 %) . Učestalost pogrešaka u majčnim MI i MII su 86% i 14 % .

Ukupna incidencija SD među živorođenima je oko 1/ 800, no rizik se povećava s povećanjem dobi majke. U dobi od 20 godina, rizik je 1/ 2000 rođenja; s 35 godina rizik je 1/ 365; u dobi od 40 godina rizik je 1/100.



## 5. SAŽETAK

Sindrom Down (SD) je najčešća kromosomopatija i većina djece rođena sa SD imaju u svim svojim stanicama po jedan kromosom (broj 21) više, stoga se taj sindrom naziva još i trisomija 21 kromosoma. Uzrok poremećaja broja kromosoma je nerazdvajanje istog para kromosoma u gametima majke. Jedini dokazani uzrok nerazdvajanja kromosoma je dob majke i potvrđena je češća pojava SD u majki iznad 35 godina. Iz toga zaključujemo da nastanak aneuploidije raste sa starošću majke, a najčešće je uzrokovana nerazdvajanjem kromosoma.

SD uzrokuje pogrešan prijenos kromosoma tijekom stanične diobe spolnih stanica, tako da se u jednoj stanici nađe višak cijelog ili dijela kromosoma. Najčešće nastaje u jajnoj stanici prije oplodnje, dok se manjem broju slučajeva pojavljuje u spermiju. Tada stanice ne sadrže 46 kromosoma, već 47 kromosoma.

Djeca sa SD imaju karakterističan izgled: koso položene oči, brazdu četvrtog prsta, udubljeni korijen nosa, nosnice uvrnute prema gore. U osoba sa SD javlja se srednja do blaga mentalna retardacija, usporen razvoj govora, kratak vijek života koji je posljedica srčanih mana.

Kako bi se na vrijeme otkrile moguće kromosomopatije trudnicama se preporučava rani rekombinantni probir koji se radi između 11. i 14. tjedna trudnoće. Rani rekombinantni probir najefikasnija je metoda za detektiranje do 90% trudnoća sa SD i drugim kromosomskim greškama. Za razliku od ranog rekombinantnog probira koji se radi u prvom tromjesečju, u drugom tromjesečju rade se testovi probira, tzv. „double“ i „triple“. To su testovi koji se određuju iz krvi majke i imaju manju mogućnost otkrivanja oko 50-70 % .

U samoj prenatalnoj dijagnostici trisomije 21 koriste se još invazivne i neinvazivne metode. U invazivne metode se ubrajaju amniocenteza i CVS. Danas u prenatalnoj dijagnostici rabe se i razne molekularne metode kao što je fluorescentna in situ hibridizacija (FISH) i kvantitativne lančane reakcije polimezara (Q-PCR) koje su vrlo brze, a imaju visoku osjetljivost i specifičnost.

Utvrđivanjem prenatalnog rizika za razvoj SD temelji se na dobrovoljnom pristanku roditelja. Roditeljima se upoznati s mogućim neinvazivnim i invazivnim metodama samog probira i dijagnostike, te oni trebaju dati pisani pristanak.

U Registru osoba s invaliditetom Republike Hrvatske od 2012. godine, zabilježeni su podaci za 1,446 osoba sa SD. Učestalost SD jednaka je u oba spola. Najveći broj registriranih osoba, čak 58,2%. Pripada mlađoj dobnoj skupini (0-19 godina).

## 6. SUMMARY

SD or Down syndrome is the most common chromosomal disorder and most of the children born with SD have extra chromosome ( number 21) in all of their cells, so the syndrome is also called trisomy 21. The cause of the disorder is a nonseparation of the same pair of chromosomes in mother's gametes. The only proven cause of the nonseparation is mother's age and it is proven that SD occurs far more often in mothers aged above 35 years. Therefore we can see that the incidence of aneuploidy rises with mother's age and is caused by the nonseparation of the chromosomes.

SD causes a wrong transmission of the chromosomes during meiosis which results in one cell having a part or an entire extra chromosome. It mainly occurs in egg cell before fertilization, but can also occur in sperm cell in less cases. At the point, cells do not contain 46 but 47 chromosomes.

Children with SD have characteristic appearance: slanted eyes, indentation of the fourth finger, sunken nasal root, twisted nose. Typical syndromes are also: mild to moderate intellectual disability, delayed speech development, shortened life expectancy as a consequence of heart defects.

In order to detect possible chromosomal disorders on time, pregnant women are advised to take the early recombinant screening test during the eleventh and fourteenth week of pregnancy. The early recombinant screening test is the most efficient method for detecting 90 % pregnancies with SD and other chromosomal disorders. Unlike early screening tests which are done in the first trimester, 'double' and 'triple' tests are done in the second trimester. Those tests are determined from mother's blood and are less reliable, around 50-70%.

Prenatal diagnosis of the trisomy 21 also uses some other invasive and noninvasive methods. The invasive ones include amniocentesis and CVS. Prenatal diagnosis nowadays also uses molecular methods such as fluorescent in situ hybridization (FISH) and quantitative polymerase chain reaction ( Q-PCR) which are fast and have great sensitivity and specificity.

Prenatal risk determination for SD development is based upon voluntary parental consent. Parents are introduced with the possible noninvasive and invasive methods of the sole test and diagnosis, and they should give their written consent.

Since 2012, in The Croatian Register of Persons with Disabilities 1.446 people have been diagnosed with SD. The SD frequency is equal between both sexes. The largest number of registered persons, a staggering 58,2% belong to a younger age group (0-19 years).

## 7. LITERATURA

1. Čulić, S. Čulić, V.: Sindrom Down.- Naklada Bošković, Split, 2008.
2. OMIM Online Mendelian Inheritance in Man, 190685 Down Syndrome <http://www.omim.org/entry/190685>, pristupljeni 16.06.2014.
3. Zorogolen Lj.,- Humana genetika,- Medicinska naklada, Zagreb, 1994.
4. Allen EG, Freeman SB, Hobbs CA: Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: a report from a Atlanta and National Down Syndrome Projects, 2009; 38:44-9; Hum genet. 2009;125(1): 41-52
5. Barišić I. Down Syndrom, Eurocat, epidemiološko praćenje prirođenih mana u Europi, Hrvatski časopis za javno zdravstvo 2005,vol: 4.-7.
6. <http://www.podobnik.hr/odjel/trudnicka-i-ginekoloska-ambulanta/rani-kombinirani-probir/> pristupljeno 9.4.2014.
7. Watabe H, Hamada H, Yamada N et al. Second- trimester maternal pregnancy-associated plasma protein a and inhibin a levels in fetal trisomies, Wiley online base, 2008.
8. Antonarakis SE, Petersen MB, McInnis MG et al.. The meiotic stage of nondisjunction in trisomy 21: determination by using DNA polymorphisms. Am J Hum Gen. 1992;50:544–550
9. Yusuf RZ, Naeem R. Cytogenetic abnormalities in products of conception: a relationship revisited. Am J Reprod Immunol. 2004;52:88–96
10. Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. Hum Genet. 1985;70:11–17
11. Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. Nature Rev Genet.2001;2:280–291.
12. Freeman SB, Yang Q, Allran K, Taft LF, Sherman SL. Women with a reduced ovarian complement may have an increased risk for a child with Down syndrome. Am J Hum Genet. 2000;66:1680–1683
13. Ghosh S, Feingold E, Etiology of Down Syndrome: Evidence for Consistent association among altered meiotic recombination, nondisjunction and maternal age across populations, 2010; 56:18-301; Am J Med genet A. 2009; 140a(7):1415-1420
14. Aagesen L, Grinsted J, Mikkelsen M. Advanced grandmaternal age on the mother's side—a risk of giving rise to trisomy 21. Ann Hum Genet. 1984;48:297–301.

15. Lamb NE, Freeman SB, Savage-Austin A et al. Susceptible chiasmate configurations of chromosome 21 predispose to non-disjunction in both maternal meiosis I and meiosis II. *Nature Genet.* 1996;14:400–405
16. Yoon PW, Freeman SB, Sherman SL et al. Advanced maternal age and risk of Down syndrome characterized by the meiotic stage of chromosomal error: a population-based study. *Am J Hum Genet.* 1996;58:628-633.
17. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA et al. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Human Reprod.* 1996;11:2217-2222
18. Cheslock PS, Kemp BJ, Boumil RM et al. The role of MAD1, MAD2 and MAD3 in meiotic progression and the segregation of non exchange chromosomes. *Nat. Genet.* 2005; 37:756-760
19. Gomez D, Solsona E, Guitart M et al. Origin of trisomy 21 in Down syndrome cases from a Spanish population registry. *Ann Gen.* 2000;43:23-28
20. De Bruin JP, Dorland M, Spek ER. Age related change in the ultra-structure of the resting follicle pool in human ovaries. *Biol Reprod.* 2004;70:419-424
21. Vrenković J, Babić Božović I, Grubić Z i sur. Down Syndrome: Parental Origin, Recombination, and Maternal Age. *Genetic testing and mol biomarkers* 2012; 70-73

## 8. ŽIVOTOPIS

Tea Petrović, rođena 1.rujna 1992. godine u Đakovu.

2011.-2014. Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, preddiplomski studij Medicinsko laboratorijske dijagnostike

2007.-2011. Gimnazija A.G. Matoša, Đakovo

1999.-2007. Osnovna škola J. Antuna Čolnića, Đakovo

Jezici: engleski jezik, njemački jezik B2

Računalne vještine: Word, Exel, Power point presentation

Organizacijske vještine: kao volonter u udruzi 4. Gardijska brigada za poplavljena područja Slavonije

Ostali interesi: U folklornu skupinu „Tena“ iz Đakova boravak u Kini, Belgiji, Poljskoj, Mađarskoj, BiH, Makedoniji, Srbiji, Sloveniji te u raznim hrvatskim gradovima.