

# Kromosomopatije u osoba smanjene plodnosti

---

**Mladenić, Tea**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2018**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:193:086547>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-26**

*Repository / Repozitorij:*



[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU  
Preddiplomski sveučilišni studij  
„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

*Tea Mladenić*

Kromosomopatije u osoba smanjene plodnosti  
Završni rad

Rijeka, 2018.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU  
Preddiplomski sveučilišni studij  
„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

*Tea Mladenić*

Kromosomopatije u osoba smanjene plodnosti  
Završni rad

Rijeka, 2018.

Mentor rada: dr. sc. Anđelka Radojčić Badovinac

Komentor rada: dr. sc. Sanja Dević Pavlić

UNIVERSITY OF RIJEKA  
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY  
Undergraduate programme  
„Biotechnology and drug research“

*Tea Mladenić*

Chromosomal Aberrations in Persons with Altered Fertility

Final work

Rijeka, 2018.

Mentor: dr. sc. Anđelka Radojčić Badovinac

Co-Mentor: dr. sc. Sanja Dević Pavlić

Završni rad obranjen je dana 21.09.2018.

pred povjerenstvom:

1. Doc. dr. sc. Elitza Markova Car
2. Doc. dr. sc. Željka Maglica
3. Prof. dr. sc. Anđelka Radojčić Badovinac
4. Dr. sc. Sanja Dević Pavlić

Rad ima 42 stranice, 6 slika, 7 tablica i 47 literaturnih navoda.

## Sažetak

Neplodnost je u novije doba veliki zdravstveni problem koji pogađa 15% populacije reproduktivne dobi. Definira se kao izostanak željene trudnoće uz redovite, nezaštićene spolne odnose tijekom razdoblja od najmanje godinu dana. Neplodnost može biti uzrokovana ženskim, muškim ili zajedničkim faktorima, no u većini slučajeva dijagnoza ostaje nepoznata odnosno definira se idiopatskom ili neobjašnjivom neplodnošću. Jedan od čimbenika koji utječe na pojavu idiopatske neplodnosti je genetička predispozicija, odnosno postojanje specifičnih genotipova i fenotipova muškaraca i žena povezanih s neplodnošću, a otkrivaju se kariotipizacijom neplodnih parova. Poremećaji u građi i broju kromosoma uočeni kariotipizacijom se jednim imenom nazivaju kromosomopatije te čine gensku odrednicu neplodnosti. Uključuju kromosomske abnormalnosti tjelesnih i spolnih kromosoma te utječu na muškarce i žene. Svrha ovog završnog rada je obraditi rezultate istraživanja provedenih na neplodnim parovima te utvrditi kromosomopatije koje mogu biti jedan od potencijalnih uzroka nastanka neplodnosti ili neuspjeha terapijskog pristupa metodama medicinski pomognute oplodnje (MPO). U literaturnim pregledu rezultata najfrekventnije kromosomopatije u žena su gonosomalni mozaicizmi, a u muškaraca Klinefelterov sindrom. Utvrđivanje frekvencija pojavnosti određenih kromosomopatija omogućava odabir adekvatnog pristupa liječenju te usmjerenje ka genetičkom savjetovanju parova u svrhu informiranja o posljedicama liječenja metodama MPO koje uključuju prenošenje kromosomopatija na potomke odnosno rizik od ponovljenih spontanih pobačaja te kongenitalnih malformacija ploda.

**Ključne riječi:** neplodnost, genetika kariotipizacija, kromosomopatije, metode medicinski pomognute oplodnje

## Summary

Infertility is becoming a public health issue which affects about 15% of the population in reproductive age. Infertility is defined as inability to conceive after one year of regular, unprotected intercourse. Although, both male, female and mutual factor can contribute to infertility, in many cases diagnosis are defined as unexplained. Unexplained infertility could be caused by a variety of reasons, including most common one, a genetic component which is related to specific genotypes and phenotypes associated with infertility. Chromosome analysis also known as karyotyping can reveal certain chromosomal abnormalities correlated to genetic causes of infertility. Although chromosomal abnormalities involve autosome and gonosome disorders they also affect both men and woman. The purpose of this literature review is to process current research results of karyotyped infertile couples and to determine which chromosome abnormalities could potentially cause infertility or could be associated with low-respond to couples undergoing assisted reproductive techniques (ART). Nevertheless, by determining the type and prevalence of certain chromosomal abnormality, the most frequent ones have proven to be gonosomal mosaics for woman and Klinefelter syndrome in males. After detecting certain chromosomal abnormality, couple should be lead to comprehensive genetic counselling which includes information about possible outcomes of ART as genetic risk of unbalanced offspring and high rates of miscarriages and congenital malformation.

**Key words:** infertility, genetics, chromosome analysis, chromosomal abnormality, assisted reproductive techniques

## Sadržaj

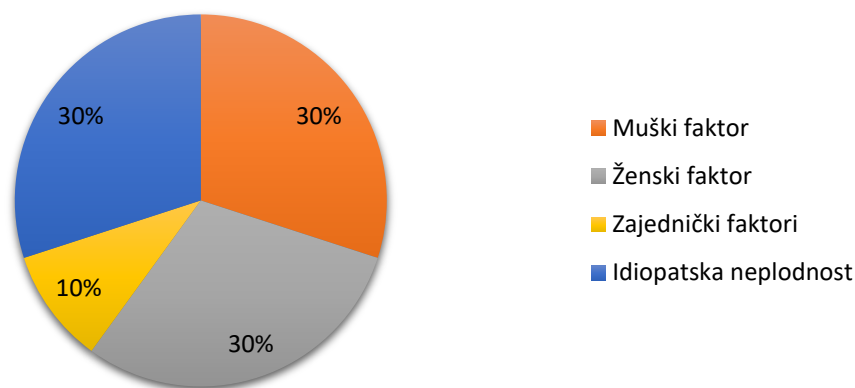
|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Uvod.....                                                        | 1  |
| 1.1. Definicija neplodnosti .....                                   | 1  |
| 1.1.1. Čimbenici neplodnosti u žena .....                           | 2  |
| 1.1.2. Čimbenici neplodnosti u muškaraca .....                      | 4  |
| 1.2. Metode medicinski pomognute oplodnje (MPO) .....               | 6  |
| 1.3. Kromosomopatije .....                                          | 8  |
| 1.3.1. Kromosomopatije žena.....                                    | 9  |
| 1.3.2. Kromosomopatije muškaraca .....                              | 12 |
| 2. Svrha rada .....                                                 | 15 |
| 3. Rezultati .....                                                  | 16 |
| 3.1. Incidencija kromosomopatija u neplodnih parova .....           | 16 |
| 3.2. Incidencija kromosomopatija gonosoma i autosoma žena .....     | 18 |
| 3.3. Incidencija kromosomopatija gonosoma i autosoma muškaraca .... | 21 |
| 4. Rasprava .....                                                   | 25 |
| 4.1. Utjecaj kromosomopatija na neplodnost parova.....              | 25 |
| 4.2. Utjecaj kromosomopatija na patogenezu ženske neplodnosti ..... | 29 |
| 4.3. Utjecaj kromosomopatija na patogenezu muške neplodnosti .....  | 32 |
| 5. Zaključak .....                                                  | 36 |
| 6. Literatura .....                                                 | 37 |
| 7. Životopis .....                                                  | 41 |

## 1. Uvod

### 1.1. Definicija neplodnosti

Neplodnost ili sterilitet je nemogućnost začeća uz redovite, nezaštićene spolne odnose tijekom razdoblja od godinu dana, a zahvaća 15% populacije u reproduktivnoj dobi (1). Navedene brojke su u stalnom porastu te u većini slučajeva dijagnoza ostaje nejasna zbog velikog broja faktora koji utječu na neplodnost (2). Neplodnost se može podijeliti na primarnu i sekundarnu. Primarna je neplodnost nemogućnost postizanja trudnoće u reproduktivnom razdoblju uz redovite, nezaštićene odnose tijekom godine dana, dok je sekundarna nemogućnost postizanja trudnoće nakon jedne prethodne trudnoće (3). S obzirom na uzročnike, neplodnost se dijeli na onu uzrokovanu muškim čimbenicima, ženskim čimbenicima, kombinacijom muških i ženskih čimbenika te onu nepoznatog uzroka (idiopatska ili neobjašnjiva neplodnost) (4). Neki od čimbenika koji mogu dovesti do poteškoća u postizanju trudnoće su dob žene i muškarca, poremećaji tjelesne mase, konzumacija duhana i alkohola, upotreba lijekova, komorbiditeti te brojni drugi okolišni, ali i psihološki čimbenici (5). Prethodno navedeni čimbenici uzročnici su u otprilike 10% slučajeva dijagnosticirane neplodnosti te spadaju u zajedničke uzroke neplodnosti. Muški i ženski čimbenici podjednako utječu na neplodnost (Slika 1.) dok gotovo 30% parova ne zna uzrok njihova problema, odnosno radi se o neobjašnjivoj ili idiopatskoj neplodnosti (7). Jedan od čimbenika koji utječe na pojavu idiopatske neplodnosti je genetička predispozicija, odnosno postojanje specifičnih genotipova i fenotipova muškaraca i žena koji su povezani s neplodnošću. Najčešći genetski uzrok neplodnosti su kromosomske abnormalnosti spolnih kromosoma i/ili autosoma muškaraca i žena, odnosno kromosomopatije. Pojavnost kromosomskih

abnormalnosti je u ljudskoj populaciji niža od 1%, dok je u parova s problemom neplodnosti gotovo 15 puta veća (1).

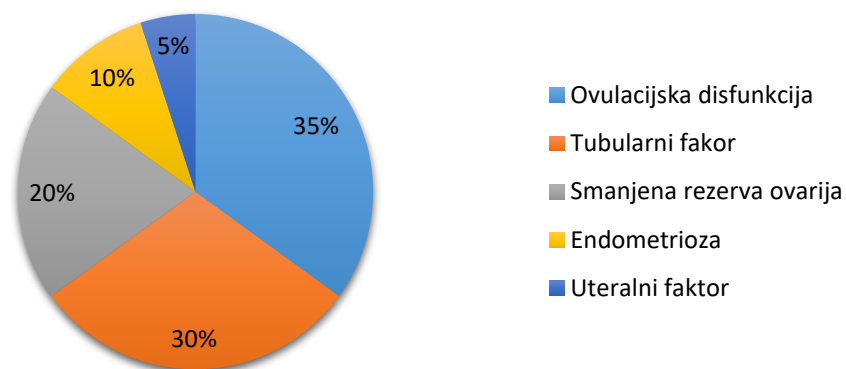


**Slika 1. Uzroci neplodnosti (6)**

S obzirom da je uzrok neplodnosti nerijetko multifaktorijalan, odnosno kombinacija je više različitih čimbenika, ispravnom je postavljanju dijagnoze potrebno pristupiti sistematski: provoditi detaljne dijagnostičke testove na ženama i muškarcima u svrhu otkrića pravog uzroka. Parovi s dijagnosticiranim problemom nemogućnosti začeća liječe se metodama medicinski pomognute oplodnje (MPO) koje obuhvaćaju različite postupke za kontroliranje ili pomaganje oplodnje, prijenosa zametaka, implantacije i/ili razvitka trudnoće.

#### **1.1.1. Čimbenici neplodnosti u žena**

U 30% parova suočenih s nemogućnošću začeća uzročnik neplodnosti je u ženi (8). Uzroci su najčešće kombinacija dvaju ili više različitih čimbenika, od kojih su najčešći ovulacijska disfunkcija, tubularni faktor odnosno neprohodnost jajovoda te smanjena rezerva jajnika (Slika 2.). Na fertilitet žene nešto rjeđe utječu i ostale anatomske abnormalnosti poput onih endometrija i uterusa.



**Slika 2. Uzroci neplodnosti žena (6)**

Dob žene jedan je od najvažnijih čimbenika s dokazanim utjecajem na reprodukciju: nakon 35. godine ženama naglo opada sposobnost začeća odnosno broj i kvaliteta oocita se naglo smanjuje (2). Također, proporcionalno s dobi žene raste stopa spontanih pobačaja. Jedan od razloga zbog kojih dolazi do navedenih problema svakako je porast broja aneuploidnih oocita s porastom životne dobi žene (9). Aneuploidija je numerička kromosomska abnormalnost karakterizirana promjenom broja kromosoma unutar kromosomskog para. Žene u dobi od 22 godine imaju učestalost aneuploidnih oocita od 24% dok taj postotak u dobi od 40 godina iznosi gotovo 90% (2). Osim navedenog s porastom životne dobi žene dolazi i do smanjenja rezerve jajnika. Ukoliko do smanjenja ovarijske rezerve, odnosno do nastupanja menopauze (amenoreja) dolazi prije 40. godine života žene, radi se o prijevremenom naglom starenju jajnika. Navedena se pojava naziva primarna insuficijencija jajnika (6). Upravo je pojava amenoreje odgovorna za 20% dijagnosticirane neplodnosti žena (4).

Osim dobi, čimbenici koji dokazano smanjuju plodnost žene su i indeks tjelesne mase, konzumacija alkohola, pušenje, stres, prehrana te okolišni čimbenici (10). U jednom od niza provedenih istraživanja o čimbenicima

koji utječu na neplodnost žena uočeno je da pušenje uzrokuje smanjenu ovarijsku rezervu, dok konzumacija alkohola smanjuje vjerojatnost začeća za 50% (10). Također je rizik od pojave neplodnosti gotovo 3 puta veći u pretilih žena, odnosno uspješnost začeća se smanjuje za 4% po jedinici indeksa tjelesne mase iznad 29 kg/m<sup>2</sup> (11).

### **1.1.2. Čimbenici neplodnosti u muškaraca**

Muška je neplodnost povezana sa 30% slučajeva nemogućnosti postizanja trudnoće (Slika 1). Uzroci muške neplodnosti mogu biti različita podrijetla, od hormonskih poremećaja do psiholoških i fizioloških problema. Točnije muška je neplodnost najčešće uzrokovana problemom u spermatogenezi ili poremećajem transporta sjemena u sjemenovodu. Osim navedenih na plodnost muškaraca također utječu i različite anomalije spolnih organa, hormonski poremećaji, okolišni čimbenici i psihološki problemi (6).

Analizom sjemene tekućine odnosno spermiogramom moguće je uočiti anomalije u morfologiji, broju i pokretljivosti spermija koje su povezane s neplodnošću (12). Nalaz spermiograma u muškaraca s neplodnošću daje uvid u poremećaje spermatogeneze. Spermatogeneza je proces nastajanja zrelih muških spolnih stanica - spermatozoida u testisima muškarca. Minimalan broj spermija dovoljan za uspješnu oplodnju u snošaju iznosi 20 milijuna po mililitru sjemene tekućine (13). Ovisno o utvrđenoj morfologiji, broju i pokretljivosti spermija postavlja se neka od sljedećih dijagnoza (12, 13):

1. oligozoospermija - broj spermija u sjemennoj tekućini niži je od 20 milijuna/ml
2. astenozoospermija - broj pokretnih spermija niži je od 50% ukupnog broja spermija u ejakulatu
3. oligoastenozoospermija - kombinacija smanjenog broja i smanjene pokretljivosti spermija

4. teratozoospermija – manje od 15% spermija u ejakulatu ima normalnu morfologiju ukazuje da je broj zdravih spermija normalnog oblika vrlo nizak, manje od 15%
5. nekrozoospermija - izostanak živih i/ili pokretnih spermija u ejakulatu
6. azoospermija - potpuno odsustvo spermija u ejakulatu

Na neplodnost muškaraca također utječu poremećaji tjelesne mase, pušenje, konzumacija alkohola, prehrana i okolišni čimbenici (10).

## 1.2. Metode medicinski pomognute oplodnje (MPO)

Liječenje neplodnosti složen je postupak koji uvelike ovisi o etiologiji bolesti te se individualno prilagođava svakom neplodnom paru. Nakon primjene jednostavnijih metoda kao što su tempiranje odnosa prema točno određenom vremenu ovulacije najčešće se pristupa nekom od postupaka medicinski pomognute oplodnje.

MPO ili ART (eng. *Assisted reproductive technologies*) obuhvaća sve postupke i liječenja kojima se izvan tijela obavlja obrada gameta, oplodnja i kultivacija zametaka. Neke od najčešće korištenih metoda MPO obuhvaćaju intrauterinu inseminaciju, izvantjelesnu oplodnju (IVF, eng. *in vitro fertilisation*) te oplodnju intracitoplazmatskom injekcijom spermija (ICSI, eng. *intracytoplasmatic sperm injection*), nakon kojih slijedi prijenos zametaka u jajovod.(2)

Jedan od najjednostavnijih postupaka je intrauterina inseminacija kojom se u maternicu žene unose izdvojeni spermiji najveće kvalitete. Metoda je uspješna za 12% parova, za parove mlađe od 35 godina uspješnost raste do čak 14%, dok sa starenjem njena uspješnost naglo opada na svega 2,5-3% (8).

Izvantjelesna oplodnja, IVF, je postupak oplodnje jajne stanice spermijem *in vitro* te unošenje embrija u maternicu žene. Prvi korak je aspiracija zrelih jajnih stanica koje se zatim u *in vitro* uvjetima spajaju s sjemenom partnera te se ukoliko dođe do oplodnje zametak (ili više njih) vraćaju u maternicu žene. IVF je najčešće korištena metoda liječenja neplodnosti, te je u prosjeku uspješna za 21% parova. Njena uspješnost također opada starenjem žene sa 42% za žene mlađe od 35 godina na 14% za žene iznad 44 godine (8).

Metoda oplodnje intracitoplazmatskom injekcijom spermija (ICSI) definirana je kao postupak liječenja neplodnosti izravnim unošenjem spermija direktno u citoplazmu jajne stanice pod invertnim mikroskopom.

ICSI metodom se najčešće tretiraju parovi u kojih je utvrđen muški čimbenik neplodnosti (mali broj spermija, niska pokretljivost ili oboje) ili kada IVF metodom nije došlo do oplodnje jajne stanice (14). Prvi korak ove metode također je aspiracija jajnih stanica nakon koje slijedi mikroinjektiranje spermija direktno u citoplazmu jajne stanice, te se ukoliko se zametak ispravno razvija nastavlja transfer u maternicu žene (15).

Osim navedenih metoda koriste se i metode koje poboljšavaju rezultate i umanjuju rizike poput metoda kirurškog dobivanja spermija i zamrzavanja zametaka. Metoda testikularne aspiracije spermija (TESA, eng. *Testicular Sperm Aspiration*) je jedna od metoda kirurškog dobivanja spermija koja se primjenjuje kada muški partner nema živih spermatozoida u ejakulatu. Navedenom se metodom iz tkiva testisa punkcijom dobivaju spermatozoidi točnije testikularni spermiji koji se potom pomoću metode ICSI ubacuju u citoplazmu jajne stanice. TESA je prva metoda izbora, međutim ukoliko se testikularnom aspiracijom ne dobiju spermatozoidi, predlaže se testikularna biopsija, odnosno testikularna ekstrakcija (TESE, eng. *Testicular Sperm Extraction*) (16). Postoje i njima slične metode pri kojima se spermatozoidi dobivaju iz pasjemenika, a također se koriste u kombinaciji s ICSI metodom: PESA (eng. *Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration*) i MESA (eng. *Micro Epididymal Sperm Aspiration*).<sup>(1)</sup>

Svim metodama mogu prethoditi ili ih pak slijediti postupci kriopohrane, vitrifikacije odnosno zamrzavanja jajnih stanica i/ili zametaka. U navedenim se slučajevima dobivene jajne stanice ili zametci dobiveni nekim od postupaka MPO pohranjuju za kasnije korištenje (8).

### 1.3. Kromosomopatije

Kromosomopatije su poremećaji u građi (strukturne anomalije) i broju (numeričke anomalije) kromosoma te uključuju sve kromosomske abnormalnosti tjelesnih i spolnih kromosoma muškaraca i žena s prevalencijom od 1% u populaciji (1). Svrstavaju se u skupinu idiopatske neplodnosti koja se očituje u 30% neplodnih parova da bi se tek daljnjim analizama uzroka neplodnosti metodama kariotipizacije utvrdilo da se kromosomopatije javljaju u 1.3 do 15.0% parova s poteškoćama začeća (17).

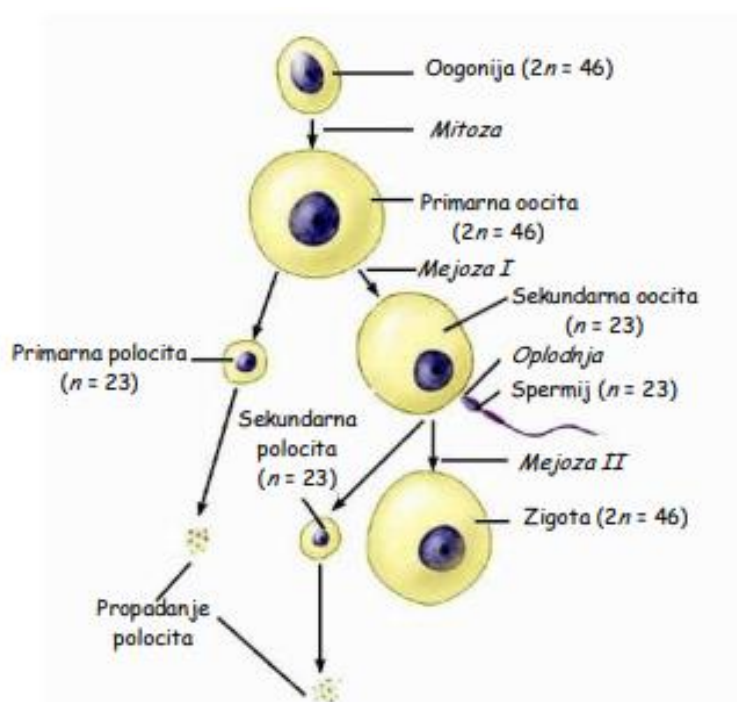
**Strukturne** aberacije kromosoma su mutacije uzrokovane lomovima i spajanjem odlomljenih krajeva kromosoma te se dijele na balansirane, koje ne dovode do promjena u fenotipu, i nebalansirane. Anomalije u građi kromosoma mogu biti intrakromosomske, gdje dolazi do premještanja pojedinih segmenata unutar jednog kromosoma i interkromosomske s izmjenom segmenata između dva ili više kromosoma. U skupinu intrakromosomskih strukturnih anomalija spadaju **inverzije, delecije i izokromosomi**. Inverzije su promjene u redoslijedu gena uzrokovane dvostrukim lomom kromosoma, rotacijom jednog segmenta za 180° te ponovnim spajanjem. Razlikujemo paracentrične (inverzija ne uključuje centromeru) i pericentrične (inverzija uključuje centromeru) inverzije. Delecije predstavljaju gubitak kromosomskog segmenta dok su izokromosomi metacentrični kromosomi s genetičkim materijalom dvaju p krakova ili češće dvaju q krakova (18). U skupinu strukturnih interkromosomskih anomalija spadaju **translokacije**. Translokacije su posljedica premještanja genetičkog materijala s jednog kromosoma na drugi nehomologni kromosom. Razlikuju se dva tipa translokacija, recipročne i Robertsonove. Recipročne translokacije nastaju izmjenjivanjem segmenata dva nehomologa kromosoma dok su Robertsonove translokacije spajanja dužih q krakova dva akrocentrična kromosoma.

Uz strukturne, **numeričke** abnormalnosti su također povezane s neplodnošću muškaraca i žena. Numeričke abnormalnosti tjelesnih kromosoma su ozbiljne kromosomopatije koje su popraćene teškim poremećajima, malformacijama, anomalijama spolnih organa i mentalnom retardacijom te uključuju trisomiju 21 ili Downov sindrom, trisomiju 18 ili Edwardsov sindrom i trisomiju 13 ili Patauov sindrom. Navedene kromosomopatije su od rođenja klinički uočljive te se osobe s numeričkim anomalijama tjelesnih kromosoma fenotipski uvelike razliku od nositelja ostalih kromosomopatija. Numeričke abnormalnosti spolnih X i Y kromosoma pojavljuju se kad jedan od spolnih kromosoma nedostaje, u suvišku je ili je njegova kopija nepotpuna. Najčešće numeričke aberacije spolnih kromosoma su trisomije XXX, XYY, XXY i monosomija X. U žena su to monosomija X ili Turnerov sindrom, prisutnost samo jednog X kromosoma, Triplo X sindrom, postojanje dodatnog X kromosoma te mozaicizmi. U muškaraca najčešća je trisomija XXY ili Klinefelterov sindrom, karakteriziran postojanjem dodatnog X kromosoma, trisomija XYY ili Jacobsin sindrom, karakteriziran postojanjem dodatnog Y kromosoma (18).

### 1.3.1. Kromosomopatije žena

Kromosomopatije su vrlo vjerojatno jedan od najčešćih uzročnika idiopatske odnosno neobjašnjive neplodnosti žena. Bolesti ženskog reproduktivnog sustava koje dovode do poremećaja plodnosti kao što su primarna ovarijska insuficijencija, te ovarijska disfunkcija vrlo su često uzrokovane upravo kromosomopatijama. Ukoliko kromosomopatije ostanu nedijagnosticirane često liječenje nekom od metoda MPO ne dovodi do željenog ishoda, odnosno dolazi do ponavljanih spontanih pobačaja prvom tromjesečju ili do rađanja djece s kongenitalnim anomalijama (1).

Kromosomopatije utječu na plodnost žene putem dva poznata mehanizma povezana s mejozom tijekom oogeneze, procesa kojim sazrijevaju ženske spolne stanice (Slika 3.). Jedan od mehanizama nastanka neplodnosti povezan je s homolognim spajanjem kromosoma u fazi pahitena prve mejotičke diobe tijekom kojeg dolazi do izmjene genskog materijala između nesestrinskih kromatida odnosno do rekombinacije. Svaka je kromosomopatija zapravo rezultat pogreške u spajanju kromosoma tijekom rekombinacije. Drugi mehanizam dovodi do neodvajanja ili nepravilnog odvajanja sestrinskih kromatida tijekom prve i/ili druge mejotičke diobe oogeneze te je povezan sa nastankom aneuploidnih oocita (15,18,19).



Slika 3. Shematski prikaz procesa oogeneze (18)

**Strukturne** abnormalnosti poput translokacija autosoma i spolnih kromosoma žena česti su uzrok infertiliteta, povećane stope spontanih pobačaja te kongenitalnih anomalija novorođene djece. Na tjelesnim kromosomima najčešće su recipročne translokacije s pojavnošću od 0,25% u populaciji. Žene s recipročnim translokacijama imaju povećan broj spontanih pobačaja te visok rizik rađanja djece s kongenitalnim

anomalijama. Pojavnost Robertsonovih translokacija među ženama u populaciji iznosi 0,1%, no smatra se da je upravo ova vrsta translokacija značajno povezana s povećanim brojem spontanih pobačaja. Najfrekventnije su translokacije između 13. i 14. kromosoma (10,20). Inverzije kromosoma se u populaciji očituju frekvencijom 0,02% te najčešće uključuju pericentrične inverzije kod kojih dolazi do potpunog zaokreta jednog kraka kromosoma te njegove ponovne ugradnje. Na taj se način u potpunosti mijenja oblik kromosoma. Inverzije utječu na proces rekombinacije kromosoma tokom mejoze I te uzrokuju povećane stope spontanih pobačaja, ali i rađanje djece s kongenitalnim anomalijama. Povezanost delecija tjelesnih kromosoma u žena s neplodnošću nije utvrđena, no delecija spolnog kromosoma X je direktno povezana s nastankom ovarijske disfunkcije žena odnosno u korelaciji je s Turnerovim sindromom (1,19).

Monosomija X, Turnerov sindrom (45,X) je najčešća **numerička** kromosomska abnormalnost povezana s neplodnošću, pojavnosti 1 na 2200 žena (21). Neplodnost je uzrokovana hipogonadizmom i ovarijskom disfunkcijom. Smatra se da delecija q kraka kromosoma ili jednog X kromosoma uzrokuje gubitak gena koji reguliraju rast i ovarijsku funkciju. Dokazano je da su za pravilan embrionalni razvoj plodne žene potrebne dvije aktivne kopije X kromosoma. Stoga uz deleciju X kromosoma ovarijsku disfunkciju može uzrokovati i delecija dvaju regija primarne ovarijske insuficijencije, POF1 (q26 -q28) i POF2 (q13.3- q22) također na X kromosomu jer su u tim regijama locirani brojni funkcionalni i regulatorni geni ovarijske funkcije (4). Osim kompletnog gubitka X kromosoma koji karakterizira gotovo potpuna nemogućnost postizanja trudnoće, Turnerov sindrom može biti mozaični, kariotipa (46,XX/45,X) u kojeg je ipak veća mogućnost začeca (1, 4). Trisomija X kromosoma (47,XXX), numerička je anomalija spolnih kromosoma, pojavnosti u omjeru 1:1000 koja je u 95% slučajeva je povezana sa preranim reproduktivnim starenjem žena. Žene navedenog kariotipa prerano ulaze

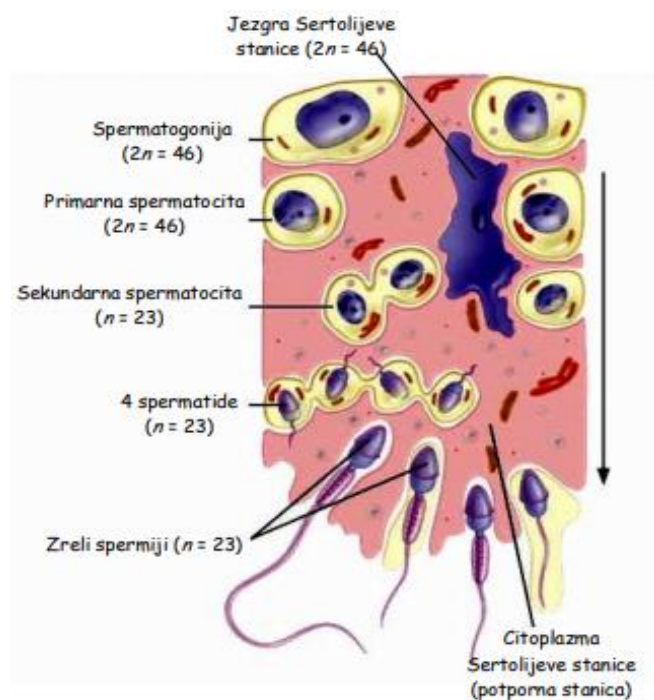
u menopauzu, u prosjeku se već nakon 30. godine suočavaju s problemom neplodnosti popraćenim s velikim brojem aneuploidnih oocita (4).

Sindrom fragilnog X (FRAXA) je najučestaliji nasljedni oblik mentalne retardacije, a nastaje zbog produljenja slijeda istovjetnih tripleta CGG u genu FMR1 (eng. *fragile X mental retardation 1 gene*). Žene nositeljice FRAXA prijevremeno ulaze u menopauzu te slabije odgovaraju na hormonsku terapiju prije metoda MPO. Smatra se da je za to odgovorna premutacija alela FMR1 gena kojeg imaju sve žene nositeljice (4).

### **1.3.2. Kromosomopatije muškaraca**

Kromosomopatije uzrokuju brojne poremećaje reprodukcije, a u najgorim slučajevima i sterilitet muškaraca. Također, muškarci nositelji kromosomopatija prilikom reprodukcije prenose kromosomopatije na zametak te je rizik od spontanih pobačaja povećan (17). Dokazano je da su kromosomopatije prisutne u 5% muškaraca s oligozoospermijom i 15% muškaraca s azoospermijom što navodi na zaključak o postojanju povezanosti između aresta spermatogeneze i kromosomskih abnormalnosti (22).

Proces sazrijevanja spermatida u zrele spermije naziva se spermatogeneza (Slika 4.). Do sad provedena istraživanja sugeriraju postojanje dva mehanizma kojima kromosomopatije utječu na spermatogenezu iako je točan mehanizam i dalje nepoznat. Jedan od mogućih mehanizama je prisutnost abnormalnog kromatina koji stvara greške u razdvajanju kromatida tokom mejoze I i II što dovodi do apoptoze stanice. Drugi je mehanizam popraćen aberacijama kromosoma na kojima se nalaze geni uključeni u kontrolu spermatogeneze (17,19).



**Slika 4. Shematski prikaz procesa spermatogeneze (18)**

**Strukturne** anomalije kromosoma pogađaju 5% infertilnih muškaraca dok je u općoj populaciji prevalencija svega 0,5% (22). U muškaraca s azoospermijom najčešće su prisutne kromosomopatije spolnih kromosoma dok su u muškaraca s oligozoospermijom češće kromosomopatije tjelesnih kromosoma. Translokacije autosoma muškaraca rezultiraju poremećajima kvalitete sjemene tekućine. Recipročne translokacije dovode do nastanka brojnih grešaka tokom mejoze, što može rezultirati staničnom smrću te na taj način utječu na spermatogenezu. Osim recipročnih translokacija s frekvencijom 1 na 1000 muškaraca u populaciji, muškarce pogađaju i Robertsonove translokacije, od kojih su najčešće one između 13. i 14. kromosoma, a moguće su i između kromosoma 15., 21. i 22. U populaciji se pojavljuju s učestalošću 1 na 5000 (23). Inverzije uglavnom pogađaju autosome muškarca, a u muškaraca s oligozoospermijom uočena je

pericentrična inverzija koja se povezuje s nastankom aresta spermatogeneze (24).

Kromosomopatije povezane s neplodnošću su i mikrolelecije koje zahvaćaju Y kromosom. Manifestiraju se na dugom q kraku Y kromosoma gdje se nalazi regija s AZF (eng. *the azoospermia factor*) koja sadrži gene uključene u rast i razvoj zrelih spermija. Mikrolelecije nastaju *de novo*, a mogu nastati na trima dijelovima AZF regije: AZFa, AZFb i AZFc (4). Svaka regija ima svoje gene čijom delecijom nastaju različiti poremećaji. Regija AZFa sadrži DFFRY, DBY, AZFaT1 i UTY gene. Delecije ove regije su najrjeđe (5%), no imaju ozbiljne posljedice. Delecije DFFRY i AZFaT1 gena vode ka oligozoospermiji dok gubitak DBY gena izaziva sindrom Sertolijevih stanica pri čemu muškarci gube sposobnost spermatogeneze. Delecije gena RBMY1 regije AZFb češće su pojavnosti (16%) te uzrokuju arest spermatogeneze, dok su delecije gena DAZ regije AZFc najčešće (pojavnosti do 60% svih mikrolelecija), a imaju ulogu u kontroli spermatogeneze (17).

Jedna od **numeričkih** kromosomopatija koja pogađa 1 na 1000 muškaraca je Klineferterov sindrom, kariotipa (47,XXY), a povezan je s pojavom azoospermije. Klineferterov kao i Turnerov sindrom može biti i mozaična kariotipa (47,XXY/46,XY), a može se raditi i o tetrasomijama (48,XXXY) i (48,XXYY) nešto rjeđe pojavnosti. Muškarci koji boluju od „pravog“ Klineferterovog sindroma u većini slučajeva su potpuno sterilni zbog procesa degeneracije spolnih stanica već u fetalnoj dobi, dok je u mozaičnoj formi Klineferterovog sindroma u dječaka pubertalne dobi pronađena određena količina spermija u sjemennoj tekućini. Osim navedene aneuploidije jedna od češćih je i ona kariotipa 47,XYY odnosno Jacobsin sindrom koja se pojavljuje u 1 na 1000 muškaraca u populaciji te se povezuje s oligozoospermijom (1). Kariotip 46,XX se u muškaraca s azoospermijom javlja u 1 na 25 000 u populaciji. Radi se o osobama muškog fenotipa kojima nedostaje Y kromosom, a SRY regija koja određuje spol, translokacijom je premještena na X kromosomu (22).

## 2. Svrha rada

Statistička istraživanja infertiliteta u Svijetu do 2015 godine ističu brojku od 60–80 milijuna parova reproduktivne dobi koji se suočavaju s poteškoćama u začeću (25). Brojka iz godine u godinu raste, a proporcionalno se povećava i broj parova podvrgnutih metodama medicinski pomognute oplodnje. Glavni problem metoda medicinski pomognute oplodnje jest veliki broj faktora koji utječe na njihovu uspješnost, od dobi žene i okolišnih faktora do pojavnosti kromosomopatija povezanih s defektima spermatogeneze i ovulacijskom disfunkcijom. Kromosomopatije su jedan od glavnih uzroka neuspjeha metoda medicinski pomognute oplodnje, povezane su s nizom neuspjelih trudnoća popraćenih kongenitalnim anomalijama fetusa te spontanim pobačajima. Svrha ovog rada je sakupiti i obraditi dosad zabilježene podatke vezane uz ulogu kromosomopatija u neplodnosti te omogućiti jedinstven uvid u sveukupne rezultate provedenih istraživanja. Stečena znanja i uvidi u rezultate pridonijet će boljem razumijevanju mehanizama povezanih s nastankom neplodnosti i time omogućiti razvoj novih teorija o razlozima neplodnosti kao i o pristupu liječenju.

### 3. Rezultati

#### 3.1. Incidencija kromosomopatija u neplodnih parova

Prikaz istraživanja provedenih na neplodnim parovima obuhvaćenih ovim radom dan je Tablicom 1. Obrađeno je 10 radova u razdoblju od 1988. do 2014. godine u sklopu kojih je kariotipizirano 10537 parova, 5368 žena i 6490 muškaraca te određena frekvencija kromosomopatija (23, 26–34). U Tablici 2. je obrađeno 8/10 istraživanja u razdoblju od 1988. do 2002. godine te je zasebno kariotipizirano 3521 žena (23, 26–31). U Tablicu 5. je uključeno 8/10 postojećih i 7 novih istraživanja u rasponu od 1984. do 2003. godine te je kariotipizirano (20, 23, 26–32, 35–40). Odabrani radovi su pronađeni na *PubMed-u*, *Research gate-u*, *Springer Link-u* pomoću ključnih pojmova: „*chromosomal abnormalities*“, „*genetic basis of infertility*“, „*chromosomal factors of infertility*“, „*unexplained infertility*“. Dio radova pronađen je i među radovima koje je u jedno istraživanje objedinio Mau-Holzmann (1). Sva su istraživanja provedena na osobama smanjene plodnosti koje su se liječile nekom od metoda MPO te su podvrgnute kariotipizaciji u svrhu utvrđivanja kromosomopatija te potom usmjerenja ka adekvatnom terapijskom pristupu. Ukupna frekvencija kromosomopatija u kariotipiziranih parova iznosi 5,2% (547/10537), no ovisno o istraživanju prevalencija varira od 2,4 do 18,0%. Skupina istraživanja ukazuje na važnost kariotipizacije pacijenata u svrhu otkrića kromosomopatija.

**Tablica 1. Pregled uključenih istraživanja**

| Autori rada             | Metoda MPO | Ukupan broj kariotipiziranih osoba smanjene plodnosti |             |             | Broj utvrđenih kromosomopatija (%) |                  |                  |
|-------------------------|------------|-------------------------------------------------------|-------------|-------------|------------------------------------|------------------|------------------|
|                         |            | Parovi                                                | Žene        | Muškarci    | Parovi                             | Žene             | Muškarci         |
| Hens i sur. (1988)      | IVF*       | 500                                                   | 500         | 500         | 13 (2,6)                           | 4 (0,8)          | 9 (1,8)          |
| Lange i sur. (1993)     | IVF        | 72                                                    | 72          | 72          | 13 (18,0)                          | 2 (2,8)          | 11 (15,3)        |
| Mau i sur. (1997)       | ICSI**     | 150                                                   | 150         | 150         | 18 (12,0)                          | 6 (4,0)          | 12 (8,0)         |
| Pauer i sur. (1997)     | ICSI       | 142                                                   | 122         | 128         | 10 (7,0)                           | 1 (0,8)          | 9 (7,0)          |
| Meschede i sur. (1998)  | ICSI       | 447                                                   | 436         | 432         | 33 (7,4%)                          | 24 (5,5)         | 9 (2,1)          |
| Scholtes i sur. (1998)  | ICSI       | 2280                                                  | 1164        | 1116        | 143 (6,3)                          | 101 (8,7)        | 42 (3,8)         |
| Badovinac i sur. (2000) | IVF/ICSI   | 259                                                   | 106         | 158         | 46 (18,0)                          | 28 (26,4)        | 28 (17,7)        |
| Gekas i sur. (2001)     | ICSI       | 3208                                                  | 1012        | 2196        | 183 (5,7%)                         | 49 (4,8)         | 134 (6,1)        |
| Raziel i sur. (2002)    | IVF        | 65                                                    | 65          | 65          | 7 (10,8)                           | 7 (10,8)         | 0                |
| Pylyp i sur. (2014)     | IVF/ICSI   | 3414                                                  | 1741        | 1673        | 81 (2,4)                           | 34 (1,9)         | 47 (2,8)         |
| <b>UKUPNO</b>           |            | <b>10537</b>                                          | <b>5368</b> | <b>6490</b> | <b>547 (5,2)</b>                   | <b>256 (4,8)</b> | <b>301 (4,6)</b> |

\*IVF – eng. in vitro fertilisation; \*\*ICSI – eng. intracytoplasmatic sperm injection

### 3.2. Incidencija kromosomopatija gonosoma i autosoma žena

Tablica 2. Prikazuje frekvencije kromosomopatija žena podijeljene na one tjelesnih i spolnih kromosoma koje su podvrgnute kariotipizaciji prije terapije metodama MPO. Utvrđena je veća incidencija kromosomopatija spolnih kromosoma (4,5%) nego autosoma (1,5%). Kao najčešće kromosomopatije spolnih kromosoma utvrđeni su mozaicizmi (Tablica 3.). Mozaicizmi otkriveni kariotipizacijom su 45,X/46,XX te 45,X/47,XXX/46,XX, a pronađeni su u 4,3% žena. Iduće su strukturne anomalije X kromosoma pronađene u 0,1% žena povezane s fenotipom Turnerovog sindroma. U skupinu strukturnih anomalija X kromosoma ulaze i X autosomne translokacije (13;27). Pronađeno je 0,08% žena kariotipa 47,XXX dok sa Turnerovim sindromom (45,X) nije pronađena niti jedna žena vjerojatno zbog karakteristična fenotipa hipogonadizma ili ageneze ovarija zahvaljujući kojem je dijagnoza postavljena prije nego je žena uopće mogla biti uključena u istraživanje. Kromosomopatije tjelesnih kromosoma žena utvrđene su u 1,5% kariotipiziranih žena (Tablica 4.). Među njima najzastupljenije su recipročne translokacije (0,7%) koje su posebno česte u žena s velikim brojem neuspjeha IVF-a (23). Iduće po zastupljenosti su inverzije autosoma utvrđene u 0,4% žena, od kojih su najčešće uočene inv(2) i inv(10). Robertsonove translokacije (13;14) i (14;21) uočene su u 0,2% te mozaicizam u 0,08% žena.

**Tablica 2. Kariotipizirane žene podvrgnute postupcima MPO s frekvencijom pojavnosti kromosmopatija gonosoma i autosoma.**

| Istraživanje           | Broj žena podvrgnutih kariotipizaciji | Metoda MPO | Broj žena s anomalijama gonosoma (%) | Broj žena s anomalijama autosoma (%) |
|------------------------|---------------------------------------|------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Hens i sur. (1988)     | 500                                   | IVF*       | 6 (1,2)                              | 3 (0,6)                              |
| Lange i sur. (1993)    | 72                                    | IVF        | 11 (15,3)                            | 0                                    |
| Mau i sur. (1997)      | 150                                   | ICSI**     | 3 (2,0)                              | 3 (2,0)                              |
| Pauer i sur. (1997)    | 122                                   | ICSI       | 1 (0,8)                              | 0                                    |
| Meschede i sur. (1998) | 436                                   | ICSI       | 19 (4,4)                             | 5 (1,1)                              |
| Scholtes i sur. (1998) | 1164                                  | ICSI       | 87 (7,5)                             | 14 (1,2)                             |
| Gekas i sur. (2001)    | 1012                                  | ICSI       | 28 (2,8)                             | 20 (2,0)                             |
| Raziel i sur. (2002)   | 65                                    | IVF        | 3 (4,6)                              | 4 (6,2)                              |
| <b>UKUPNO</b>          | <b>3521</b>                           |            | <b>158 (4,5)</b>                     | <b>49 (1,5)</b>                      |

\*IVF – eng. in vitro fertilisation; \*\*ICSI – eng. intracytoplasmatic sperm injection

**Tablica 3. Zabilježene kromosopatije spolnih kromosoma kariotipiziranih žena podvrgnutih postupcima MPO**

| Broj žena podvrgnutih kariotipizaciji |             | Broj žena s anomalijama <b>gonosoma</b> , (%) | Vrste kromosomopatija, (%) |                 |                  |                                  |
|---------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------|----------------------------|-----------------|------------------|----------------------------------|
| Metoda MPO                            | N           |                                               | 45,X                       | 47,XXX          | Mozaicizam       | Strukturne anomalije X kromosoma |
| IVF*                                  | 637         | 20 (3,2)                                      | 0                          | 0               | 17 (2,7)         | 3 (0,5)                          |
| ICSI**                                | 2884        | 138 (4,8)                                     | 0                          | 3 (0,1)         | 134 (4,6)        | 1 (0,03)                         |
| <b>UKUPNO</b>                         | <b>3521</b> | <b>158 (4,5)</b>                              | <b>0</b>                   | <b>3 (0,08)</b> | <b>151 (4,3)</b> | <b>4 (0,1)</b>                   |

\*IVF – eng. in vitro fertilisation; \*\*ICSI – eng. intracytoplasmatic sperm injection

**Tablica 4. Zabilježene kromosopatije tjelesnih kromosoma kariotipiziranih žena podvrgnutih postupcima MPO**

| Broj žena podvrgnutih kariotipizaciji |             | Broj žena s anomalijama <b>autosoma</b> , (%) | Vrste kromosomopatija, (%) |                          |                     |                  |
|---------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------|------------------|
| Metoda MPO                            | N           |                                               | Robertsonove translokacije | Recipročne translokacije | Inverzije kromosoma | Ostale anomalije |
| IVF*                                  | 637         | 7(1,1)                                        | 0                          | 5(0,8)                   | 2 (0,3)             | 0                |
| ICSI**                                | 2884        | 42(1,5)                                       | 8 (0,3)                    | 20 (0,7)                 | 11(0,4)             | 3 (0,1)          |
| <b>UKUPNO</b>                         | <b>3521</b> | <b>49 (1,5)</b>                               | <b>8 (0,2)</b>             | <b>25 (0,7)</b>          | <b>13 (0,4)</b>     | <b>3 (0,08)</b>  |

\*IVF – eng. in vitro fertilisation; \*\*ICSI – eng. intracytoplasmatic sperm injection

### 3.3. Incidencija kromosomopatija gonosoma i autosoma muškaraca

Tablica 5. prikazuje kromosomopatije muškaraca podijeljene na anomalije gonosoma i autosoma; frekvencija anomalija spolnih kromosoma iznosi 4,0%, dok je za tjelesne kromosoma 2,1%. Analizirani su muškarci s azoospermijom i oligozoospermijom te miješane grupe muškarca s oligozoospermijom i azoospermijom.

U sve je tri grupe muškaraca vodeća kromosomopatija Klinefelterov sindrom (47,XXY), kromosomopatija gonosoma pronađena u ukupno 2,3% muškaraca i to u 10,0% muškaraca s azoospermijom te u 0,7% muškaraca s oligozoospermijom (Tablica 6.).

Iduća najzastupljenija kromosomopatija gonosoma je mozaicizam u koju spadaju muškarci kariotipa 45,X/46,XY te pogađa 0,8% muškaraca iz istraživanja, a češće je prisutna u muškaraca s azoospermijom (1,5%) nego s oligozoospermijom. Također važna kromosomopatija, kariotipa 46,XX, očitovana nedostatkom Y kromosoma pronađena je u 1% muškaraca s azoospermijom dok je u ukupnom broju muškaraca gotovo zanemariva. Strukturne anomalije X i Y kromosoma su također češće u muškaraca s azoospermijom (1%) u odnosu na one s oligozoospermijom (0,5%) ili u odnosu na ukupan broj muškaraca (0,4%). U ovu skupinu spadaju mikrolelecije Y kromosoma koje su detaljnije obrađene u istraživanju Foresta i sur. provedenom na 3640 muškaraca s problemom neplodnosti (41). U tom su istraživanju mikrolelecije Y kromosoma otkrivene u 10,1% (156/1491) muškaraca s azoospermijom, 3,9% (30/744) muškaraca s oligozoospermijom, 3,8% (32/850) kandidata za ICSI, 3,5% (19/55) muškaraca s sindromom Sertolijevih stanica dok je ostatak pacijenata bio svrstan u skupinu nepoznatog uzroka neplodnosti.

Aneuploidija gonosoma kariotipa 47,XYY u obuhvaćenim istraživanjima češća je u muškaraca s oligozoospermijom (0,6%) u odnosu na 0,3% od ukupnog broja kariotipiziranih muškaraca. Posljednje kromosomopatije

gonosoma obuhvaćene istraživanjem su translokacije X i Y kromosoma, jednako zastupljene u muškaraca s azoospermijom i oligozoospermijom (0,2%).

**Tablica 5. Kariotipizirani muškarci podvrgnuti postupcima MPO s frekvencijom pojavnosti kromosomopatija gonosoma i autosoma.**

| Istraživanje               | Broj muškaraca podvrgnutih kariotipizaciji | Dijagnoza | Metoda MPO         | Broj muškaraca s anomalijama gonosoma (%) | Broj muškaraca s anomalijama autosoma (%) |
|----------------------------|--------------------------------------------|-----------|--------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Micic i sur. (1984)        | 356                                        | AZS*      | /                  | 28 (7,9)                                  | 2 (0,6)                                   |
|                            | 464                                        | OZS**     |                    | 0                                         | 8 (1,7)                                   |
| Retief i sur. (1984)       | 106                                        | AZS       | /                  | 19 (17,9)                                 | 0                                         |
|                            | 390                                        | OZS       |                    | 15 (3,8)                                  | 9 (2,3)                                   |
| Bourrouillou i sur. (1985) | 383                                        | AZS       | /                  | 54 (14,1)                                 | 5 (1,3)                                   |
|                            | 569                                        | OZS       |                    | 11 (1,9)                                  | 25 (4,4)                                  |
| Hens i sur. (1988)         | 500                                        | AZS+OZS   | IVF <sup>+</sup>   | 1 (0,2)                                   | 3 (0,6)                                   |
| Lange i sur. (1993)        | 72                                         | AZS+OZS   | IVF                | 0                                         | 2 (2,8)                                   |
| Mau i sur. (1997)          | 150                                        | AZS+OZS   | ICSI <sup>++</sup> | 3 (2,0)                                   | 9 (6,0)                                   |
| Pauer i sur. (1997)        | 128                                        | AZS+OZS   | ICSI               | 3 (2,3)                                   | 6 (4,7)                                   |
| Meschede i sur. (1998)     | 432                                        | AZS+OZS   | ICSI               | 2 (0,5)                                   | 7 (1,6)                                   |
| Scholtes i sur. (1998)     | 1116                                       | AZS+OZS   | ICSI               | 18 (1,6)                                  | 24 (2,2)                                  |
| Stuppia i sur. (1998)      | 58                                         | AZS       | /                  | 15 (25,9)                                 | 1 (1,7)                                   |
|                            | 68                                         | OZS       |                    | 1 (1,5)                                   | 0                                         |
| Kleiman i sur. (1999)      | 62                                         | AZS       | /                  | 7 (11,3)                                  | 1 (1,6)                                   |
|                            | 10                                         | OZS       |                    | 1 (10,0)                                  | 0                                         |
| Penna Videau i sur. (2001) | 31                                         | AZS       | /                  | 11 (35,5)                                 | 0                                         |
|                            | 53                                         | OZS       |                    | 8 (15,1)                                  | 0                                         |
| Gekas i sur. (2001)        | 2196                                       | AZS+OZS   | ICSI               | 87 (4,0)                                  | 47 (2,1)                                  |
| Raziel i sur. (2002)       | 65                                         | AZS+OZS   | IVF                | 0                                         | 0                                         |
| Quilter i sur. (2003)      | 40                                         | AZS       | /                  | 6 (15,0)                                  | 0                                         |
|                            | 63                                         | OZS       |                    | 0                                         | 3 (4,8)                                   |
| <b>UKUPNO</b>              | <b>7312</b>                                |           |                    | <b>292 (4,0)</b>                          | <b>152 (2,1)</b>                          |

\*AZS – azoospermija; \*OZS – oligozoospermija; <sup>+</sup>IVF – eng. in vitro fertilisation;

<sup>++</sup>ICSI – eng. intracytoplasmatic sperm injection

Osim kromosomopatija spolnih kromosoma istražene su i one tjelesnih kromosoma, a najfrekventnijima su se pokazale translokacije (Tablica 7.). Robertsonove translokacije pronađene su u 0,9% muškaraca, u skupini muškaraca s oligozoospermijom u 1,6% slučajeva, a u skupini s azoospermijom u 0,2% slučajeva, dok su recipročne translokacije podjednako zastupljene u svim skupinama muškaraca te ih pogađaju u oko 0,7% slučajeva. Najfrekventnija Robertsonova translokacija otkrivena kariotipizacijom je translokacija (13;14). Inverzije kromosoma su pronađene u 0,2% muškaraca, a pronađene su inverzije (2,5,10). U skupinu ostalih anomalija pripadaju muškarci s abnormalnostima koje obuhvaćaju 3 kromosoma i marker kromosomima te pogađaju ukupno 0,3% kariotipiziranih muškaraca.

**Tablica 6. Zabilježene kromosomopatije spolnih kromosoma kariotipiziranih muškaraca podvrgnutih postupcima MPO**

| Broj muškaraca podvrgnutih kariotipizaciji |             | Broj muškaraca s anomalijama <b>gonosoma</b> , (%) | Vrste kromosomopatija, (%) |                 |                 |                      |                 |                 |
|--------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------|----------------------------|-----------------|-----------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| Dijagnoza                                  | N           |                                                    | 47,XXY                     | 45,X / 46,XY    | 46,XX           | Strukturne anomalije | 47,XYY          | Translokacije   |
| AZS*                                       | 1036        | 140 (13,5)                                         | 101 (10)                   | 16 (1,5)        | 10 (1,0)        | 10 (1,0)             | 1 (0,1)         | 2 (0,2)         |
| OZS**                                      | 1617        | 38 (2,4)                                           | 12 (0,7)                   | 6 (0,4)         | 0               | 8 (0,5)              | 9 (0,6)         | 3 (0,2)         |
| AZS+OZS                                    | 4659        | 114 (2,4)                                          | 53 (1,1)                   | 34 (0,7)        | 0               | 8 (0,2)              | 12 (0,3)        | 7(0,1)          |
| <b>UKUPNO</b>                              | <b>7312</b> | <b>292 (4,0)</b>                                   | <b>166 (2,3)</b>           | <b>56 (0,8)</b> | <b>10 (0,1)</b> | <b>26 (0,4)</b>      | <b>22 (0,3)</b> | <b>12 (0,2)</b> |

\*AZS – azoospermija; \*OZS – oligozoospermija

**Tablica 7. Zabilježene kromosomopatije tjelesnih kromosoma kariotipiziranih muškaraca podvrgnutih postupcima MPO**

| Broj muškaraca podvrgnutih kariotipizaciji |             | Broj muškaraca s anomalijama<br><b>autosoma,</b><br>(%) | Vrste kromosomopatija, (%) |                          |                 |                  |
|--------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------|------------------|
| Dijagnoza                                  | N           |                                                         | Robertsonove translokacije | Recipročne translokacije | Inverzije       | Ostale anomalije |
| AZS*                                       | 1036        | 9 (0,9)                                                 | 2 (0,2)                    | 6 (0,6)                  | 0               | 1 (0,01)         |
| OZS**                                      | 1617        | 45 (2,8)                                                | 26 (1,6)                   | 9 (0,6)                  | 4 (0,2)         | 6 (0,4)          |
| AZS+OZS                                    | 4659        | 98 (2,1)                                                | 39 (0,8)                   | 35 (0,8)                 | 8 (0,2)         | 16 (0,3)         |
| <b>UKUPNO</b>                              | <b>7312</b> | <b>152 (2,1)</b>                                        | <b>67 (0,9)</b>            | <b>50 (0,7)</b>          | <b>12 (0,2)</b> | <b>23 (0,3)</b>  |

**\*AZS – azoospermija; \*OZS – oligozoospermija**

## 4. Rasprava

### 4.1. Utjecaj kromosomopatija na neplodnost parova

Kromosomopatije se smatraju jednim od vodećih genetskih uzroka neplodnosti parova reproduktivne dobi (1). Učestalost kromosomopatija u zdravoj populaciji iznosi približno 1%, dok u populaciji parova s problemima u reprodukciji iznosi od 15-18% (34). Pregledom istraživanja navedenih u Tablici 1. ukupna prevalencija kromosomopatija parova iznosi 5,2% (547/10537), no rezultati različitih istraživanja prilično su neujednačeni. Naime istraživanjem koje su proveli Badovinac i sur. utvrđena je prevalencija kromosomopatija u neplodnih parova od 18% dok je u istraživanju Pylyp i sur. godine prevalencija iznosila svega 2,4 % (33,34). Važno je napomenuti da prevalencija kromosomopatija uvelike ovisi o karakteristikama promatrane grupe pacijenata. Ovaj rad uključuje pregled 10 istraživanja provedenih na heterogenim skupinama parova. Primjerice, prethodno navedeno istraživanje Pylyp i sur. uključuje infertilne parove kariotipizirane prije primjene metoda MPO dok istraživanje Badovinac i sur. uključuje parove s nemogućnošću začeća, s jednim ili više spontanih pobačaja i s malformacijama ploda te razlika u promatranim skupinama pridonosi odstupanjima u frekvenciji kromosomopatija. To je prvi razlog različitih prevalencija u radovima: klinička heterogenost ili razlike u selekciji parova za kariotipizaciju. Drugi razlog je sama metoda kojom se u različitim istraživanjima pri kariotipizaciji analiziralo 12 do 14 mitozu ili pak čak 100 mitozu. Očekuje se da će frekvencija mozaicizama biti svakako veća gdje je analizirano više mitozu pri kariotipizaciji.

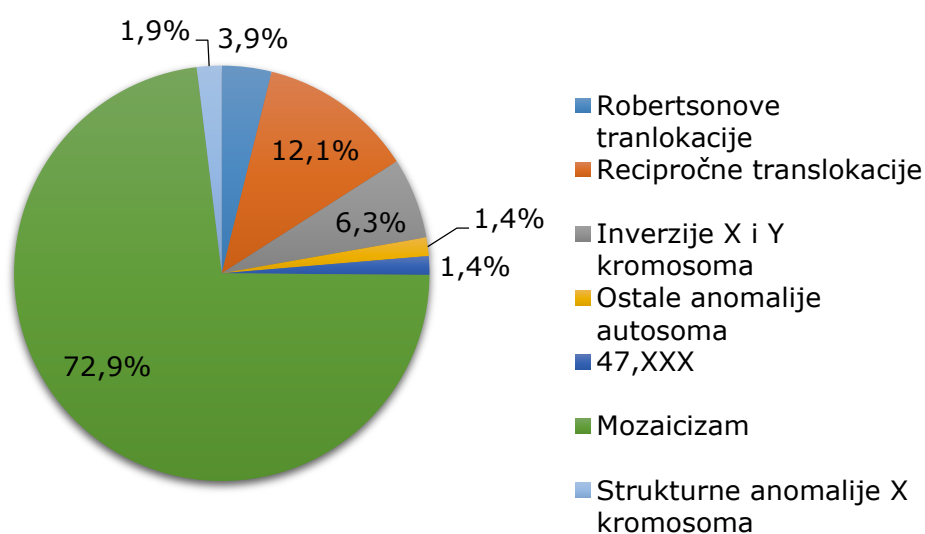
Incidencija kromosomopatija je također različita u neplodnih muškaraca u odnosu na neplodne žene. Ukupna prevalencija iznosi 4,8% (256/5368) za žene te 4,6% (301/6490) za muškarce (Tablica 1). Istraživanja Meschede

i sur. 1998. , Scholtes i sur. 1998. te Badovinac i sur. 2000. i Raziel i sur. 2002. godinetakođer upućuju na veću incidenciju kromosomopatija u kariotipiziranih žena u rasponu od 5,5–26,4% (26, 27, 32, 33). Preostalih 6 istraživanja ima u potpunosti kontradiktorne rezultate te u njima prevladavaju kromosomopatije muškaraca u rasponu od 1,8-15,3% (23, 28–31, 34). Ova razilaženja u rezultatima upućuju na važnost kariotipizacija oba spola u svrhu identifikacije uzroka neplodnosti te posljedično odabira adekvatnog pristupa liječenja.

Tumačenje rezultata istraživanja danih Tablicom 1. dovodi do zaključka da su kromosomopatije zastupljene i u parova, i u žena i muškaraca otkrivene kariotipizacijom prije terapijskog pristupa MPO. S obzirom da kromosomopatije osim što umanjuju uspješnost metoda MPO povećavaju i rizik od prijenosa kromosomopatija na potomstvo bitno je kariotipiziranje provesti prije primjene neke od metoda MPO (1). Na primjer, ukoliko ponavljajućim prijenosom kvalitetnih embrija dobivenih IVF metodom u uterus žene, ne dolazi do uspostavljanja trudnoće uzrok se može otkriti kariotipizacijom. Upravo su kromosomopatije jedan od glavnih uzroka nemogućnosti postizanja trudnoće popraćene malformacija ploda koje dovode do toga da svaki pokušaj začeća završava spontanim pobačajem (26). Također metoda ICSI u kombinaciji s kromosomopatijama muškaraca povećava rizik od prenošenja kromosomopatija na plod što može dovesti do razvoja ploda s malformacijama te spontanog pobačaja ili rođenja potomka s kongenitnim malformacijama (34). Važnost kariotipizacije muškaraca i žena stoga nema samo ulogu u otkriću etiologije neplodnosti, već i priprema par na moguće ishode liječenje metodama MPO te pomaže pri odabiru najadekvatnije metode liječenja (1).

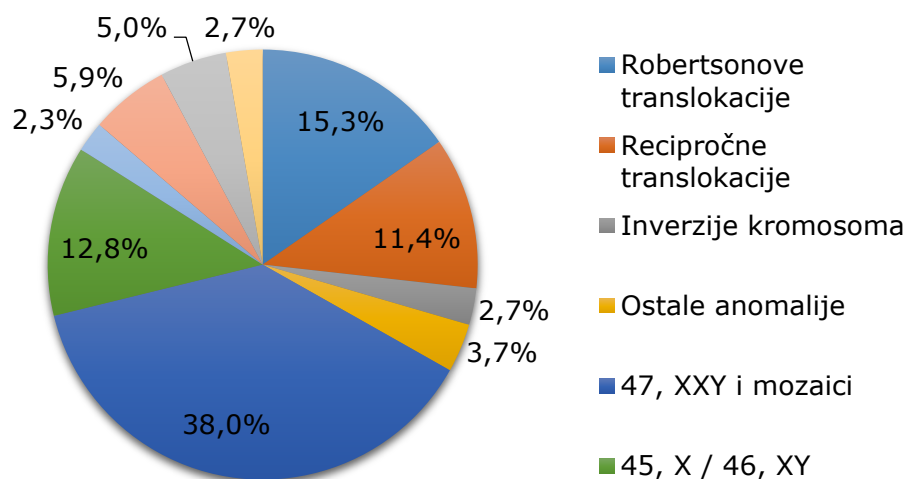
Učestalost pojedinih kromosomopatija žena prikupljena svim radovima uključenim u istraživanje (Tablice 3. i 4.) prikazana je na Slici 5. Najzastupljenije kromosomske abnormalnosti povezane s neplodnošću su mozaicizmi gonosoma s udjelom od 72,9% u žena nositeljica. Istraživanja

koja su proveli Scholtes i sur. te Mau i sur. opisuju mozaicizme gonosoma kao jedan od glavnih uzroka neuspjeha metoda IVF dok Raziel i sur. potvrđuju da su mozaicizmi gonosoma direktno povezani s niskom stopom implantacije embrija tijekom metode IVF (26,28,32). Nekoliko novijih istraživanja sugerira i povezanost mozaicizama spolnih kromosoma s uzastopnim spontanim pobačajima te prijevremenom pojavom menopauze (42).



**Slika 5. Učestalost kromosomopatija tjelesnih i spolnih kromosoma žena**

Rezultati dobiveni kariotipizacijom muškarca prikupljeni istraživanjima uključenim u ovaj rad (Tablice 6. i 7.) objedinjeni su na Slici 6. Najzastupljenija kromosomopatija muškaraca je Klinefelterov sindrom otkriven u 38% nositelja kromosomopatija. Klinefelterov sindrom osim kariotipa 47,XXY koji neizbježno uzrokuje neplodnost, uključuje i mozaične kariotipove 47,XXY/46,XY te nešto rjeđe kariotipove 48,XXXY i 48,XXYY čijim se nositeljima u liječenju neplodnosti pomaže primjenom metode ICSI (1).



**Slika 6. Učestalost kromosomopatija tjelesnih i spolnih kromosoma muškaraca**

Jedan od glavnih problema povezanih s mozaičnim kariotipom Klinefelterovog sindroma, odnosno povećanu stopu rađanja djece s malformacijama spominju Meschede i sur. (27).

Rezultati istraživanja provedenih na ženama i muškarcima prikazani na Slikama 5. i 6. pokazuju da mozaicizmi spolnih kromosoma imaju važnu ulogu u reproduktivnoj sposobnosti i muškaraca i žena (1). Pretpostavlja se da do nastanka mozaicizama dolazi tijekom diobe stanice, odnosno svaki put kada se stanica podijeli u genomu nastane 4-5 promjena stoga iz jedne zigote izlaze dvije ili više staničnih linija različitih kariotipa (42). Važnost mozaicizama spolnih kromosoma leži upravo u činjenici da mogu biti povezani s aneuploidijama, kao što je Klinefelterov sindrom, s monosomijama X kromosoma (Turnerov sindrom) te ostalim kromosomopatijama spolnih i tjelesnih kromosoma (1). Većina kromosomskih abnormalnosti dolazi u obliku mozaičnih kariotipova. Važno je naglasiti da nisu svi muškarci i žene mozaičnih kariotipova nužno neplodni. Zbog mozaičnog kariotipa problemi se pokazuju tek kod zastoja u rastu embrija ili učestalih spontanijih pobačaja. Kariotipizacija je jedina metoda kojom je moguće odrediti postojanje mozaičnih kariotipova muškaraca i žena nositelja prije pristupa metodama MPO.

## 4.2. Utjecaj kromosomopatija na patogenezu ženske neplodnosti

U 30% slučajeva neplodnost para uzrokovana je smanjenom plodnošću žene (Slika 1.). Jedan od uzroka nemogućnosti začeća žene su upravo kromosomopatije. Pojava primarne ovarijske disfunkcije koja posljedično uzrokuje prijevremeno nastupanje menopauze te povećan rizik od spontanih pobačaja i rađanja djece s kongenitalnim anomalijama direktno su povezani s kromosomskim abnormalnostima spolnih i tjelesnih kromosoma (7). U prikazanim istraživanjima karotipizirane su ukupno 5368 žene od toga 637 žena prije liječenja IVF metodom i 2884 žene prije liječenja ICSI metodom. U ukupno 4,5% neplodnih žena pronađene su kromosomopatije spolnih kromosoma dok je frekvencija kromosomopatija tjelesnih kromosoma tri puta niža (1,5%). Navedeni rezultati su u skladu s većinom pojedinačnih istraživanja (Tablice 2., 3. i 4.).

Turnerov sindrom jedna je od najčešćih kromosomopatija žena, a radi se o ženama specifičnih fenotipskih obilježja koje boluju od primarne amenoreje uzrokovane ovarijском disfunkcijom. Na razini populacije kariotip Turnerovog sindroma je u 43-46% slučajeva monosomija 45,X, mozaični kariotip pronalazi se u 15-23% slučajeva, u 14% slučajeva utvrđen je izokromosom dugog *q* kraka X kromosoma, dok je u 7% slučajeva pronađena delecija kratkog *p* kraka X kromosoma (21). U pregledu istraživanja nije pronađena niti jedna žena s „pravim“ Turnerovim sindromom upravo zbog specifičnih karakteristika oboljelih koje lako uočiti i bez kariotipizacije. Mozaični oblik Turnerovog sindroma najčešća je kromosomopatija pronađena ovim istraživanjem s prevalencijom od 4,3%, a uključuje kariotipove 45,X/46,XX i 45,X/47,XXX/46,XX (Tablica 3.). Smatra se da su mozaicizmi gonosoma u korelaciji s pojavom primarne ovarijske disfunkcije žena i povećanom stopom spontanih pobačaja, ali i rađanjem djece s malformacijama (19). Mozaicizam nastaje u ranom embrionalnom razvoju te je njegova pojavnost identična u starijih žena (iznad 30 godina) i mlađih žena s

ovarijskom disfunkcijom prosječne dobi od 29,3 što pokazuju istraživanja (21). Strukturne anomalije X kromosoma žena pronađene su kod 0,1% kariotipiziranih žena. U tu skupinu spadaju izokromosomi drugog *q* kraka X kromosoma i delecije kratkog *p* kraka, a obje su povezane s fenotipom Turnerovog sindroma. U istraživanju koje su proveli Hens i sur. 1988. godine pronađene su dvije žene s izokromosomom kojima je dijagnosticirana neplodnost uzrokovana primarnom ovarijskom disfunkcijom, dok je istraživanjem Mau i sur. 1997. godine pronađena jedna pacijentica s delecijom *p* kraka X kromosoma povezana s gonadalnom disfunkcijom (23, 28). Iz navedenih rezultata istraživanja vidljivo je da je u 151 od 207 ukupno pronađenih kromosomopatija žena detektirana kromosomopatija povezana s Turnerovim sindromom te se Turnerov sindrom još jednom potvrđuje kao najučestalija kromosomopatija u neplodnih žena.

Žene kariotipa 47,XXX, odnosno s trisomijom X kromosoma su također pronađene u skupini kariotipiziranih žena, a njihova se povezanost s neplodnošću očituje greškama u razdvajanju kromosoma tijekom prve ili druge mejotičke diobe oogeneze. U žena s ovim specifičnim kariotipom neplodnost je povezana s primarnom ovarijskom insuficijencijom i raznim anatomskim malformacijama urogenitalnog trakta. Također je važno napomenuti da nisu sve žene 47,XXX kariotipa neplodne, većina ih nema problema sa fertilitetom (1).

Osim kromosomopatija spolnih kromosoma, u 1,5% kariotipiziranih žena pronađene su kromosomopatije tjelesnih kromosoma. U 0,7% slučajeva radilo se o recipročnim translokacijama. Nositeljice recipročnih translokacija nemaju promjene fenotipa. U osoba s recipročnim translokacijama u mejozi I i *crossing-overu* stvaraju se tetravalenti koji će se rijetko podijeliti u gamete balansiranog genetskog sadržaja. U istraživanju Raziel i sur. ustanovljeno je 6,2% (4/65) žena s recipročnim translokacijama direktno povezanih s visokom stopom neuspjeha implantacije zametka u pokušaju liječenja metodom IVF (26). U žena s

navedenim translokacijama ustanovljen je i povišen rizik od pojave višestrukih spontanih pobačaja (15). Recipročne translokacije su podjednako zastupljene u žena i u muškaraca (0,7%), a dokazano je da će u parova kod kojih je pronađena recipročna translokacija, bilo u muškarca, bilo u žene, u 50% slučajeva žene imati višestruke spontane pobačaje dok je u 20% slučajeva prisutan rizik da će se dijete roditi s kongenitalnim anomalijama (43).

Robertsonove su translokacije pronađene u 0,2 % kariotipiziranih žena. Istraživanje koje su proveli Mau-Holzmann i sur. ne utvrđuje važnu ulogu u nastanku neplodnosti žena nositeljica Robertsonovih translokacija, no potvrđuje mogućnost minornog doprinosa razvoju iste (1). Novija istraživanja povezuju Robertsonove translokacije s nastankom aneuploidije koja se očituje spajanjem translociranog kromosoma s njegovim homolognim strukturno normalnim parom tokom mejoze (28). Taj se fenomen zove interkromosomski efekt, očituje se samo u žena te je zaslužan za nastanak aneuploidija povezanih sa smanjenim fertilitetom, pojavom višestrukih spontanih pobačaja te rađanjem djece s malformacijama. U mejozi I oogeneze stvaraju se trivalenti koji se nepravilno razdvajaju i jajna stanica nosi balansirani genetski sadržaj dok u spermatogenezi takve sekundarne spermatocite najčešće propadnu. Najčešća Robertsonova translokacija pronađena u žena je t(13;14), a nositeljice te translokacije mogu imati plod s Patau sindromom (trisomija 13) iako se plod najčešće pobaci prije prvog tromjesečja (44).

Inverzije kromosoma su detektirane u 0,4% kariotipiziranih žena. U ovom pregledu inverzije kromosoma žena nisu povezane s neplodnošću. U novijim istraživanjima su pronađene pericentrične inverzije 9. kromosoma povezane s povećanim brojem spontanih pobačaja (19).

### 4.3 Utjecaj kromosopatija na patogenezu muške neplodnosti

U 30% slučajeva uzrok nemogućnosti začeća para u reproduktivnoj dobi leži u smanjenoj plodnosti muškarca (Slika 1.). Detaljnom obradom pacijenta utvrđuje se glavni uzrok poteškoća u začeću, odnosno otkrivaju se poremećaji u spermatogenezi koje mogu uzrokovati upravo kromosopatije. U pregledu istraživanja uključenih u ovaj rad analizirano je ukupno 1036 muškaraca s azoospermijom i 1617 s oligozoospermijom (uključujući i astenozoospermiju) i 4659 s azoospermijom i oligozoospermijom (uključujući i astenozoospermiju).

Učestalost kromosopatija spolnih kromosoma muškaraca dobivena svim uključenim istraživanjima prikazana je u Tablici 5. iznosi 4%, od čega je 2,3% nositelja imalo je kariotip Klinefelterova sindroma. Jedno od glavnih obilježja Klinefelterovog sindroma su slabo razvijeni testisi te smanjeno izlučivanje hormona testosterona odgovornog za reproduktivni razvoj muškarca za vrijeme puberteta, što dovodi do smanjenja broja ili potpunog izostanka spermija u sjemenoj tekućini odnosno do smanjene kvalitete sjemene tekućine (16). Pregled istraživanja dokazuje izraženu povezanost između Klinefelterovog sindroma i azoospermije, točnije Klinefelterov sindrom je otkriven u 10% muškaraca s azoospermijom (Tablica 6.). Utvrđivanjem značajnog postotka muškaraca s dijagnosticiranim Klinefelterovim sindromom možemo zaključiti da se radi jednoj od najčešćih kromosopatija koja uzrokujući arrest spermatogeneze dovodi do azoospermije. Razvitkom TESE, jedne od metoda MPO, omogućeno je izdvajanje spermatozoida iz tkiva testisa muškaraca koji pate od nedostatka istih u sjemenoj tekućini. Ova metoda se u kombinaciji s ICSI i IVF metodom u rijetkim slučajevima pokazala uspješnom u liječenju neplodnosti muškaraca s Klinefelterovim sindromom (16). Osim kariotipa 47,XXY u skupinu muškaraca s Klinefelterovim sindromom pripadaju i muškarci s mozaičnim kariotipom 47,XXY / 46,XY te nešto rjeđe 48,XXXY i 48,XXYY. Muškarci mozaična kariotipa također

pate od azoospermije te se mogu liječiti metodom TESE, no moguće je i da u sjemenoj tekućini posjeduju nekoliko spermatozoida te se mogu liječiti terapijom testosteronom i ICSI metodom (27). U istraživanjima je pronađen i mali postotak muškaraca s Klinefelterovim sindromom s dijagnosticiranom oligozoospermijom (0,7%) (Tablica 6.).

Nakon pojedinaca s azoospermijom u istraživanju su promatrani i muškarci s oligozoospermijom, odnosno s manje od 20 milijuna spermija po mililitru sjemene tekućine. Najučestalije kromosomopatije uočena u toj skupini su kromosomopatije tjelesnih kromosoma koje su utvrđene u 2,1% muškaraca u ovom istraživanju (Tablica 5.). Najvažnije među njima su Robertsonove translokacije koje su pronađene u 0,9% muškaraca. Postotak se čini zanemariv, no Robertsonove translokacije u zdravoj populaciji pogađaju svega 0,02% osoba (22). Najčešća Robertsonova translokacija je t(13;14), odnosno došlo je do spajanja dvaju akrocentričnih kromosoma, točnije dvaju q kraka 13. i 14. kromosoma te se p krakovi gube. U muškaraca nositelja Robertsonovih translokacija tokom mejoze uočena je velika količina markera apoptoze i oksidativnog stresa stoga je moguće zaključiti da upravo ove kromosomopatije dovode do oligozoospermije (45). Nosioци Robertsonovih translokacija najčešće se liječe ICSI metodom, no često bez uspjeha jer se navedene translokacije prenose na potomstvo i rezultiraju spontanim pobačajem ili rađanjem djece s kongenitalnim anomalijama (15). Također je važno napomenuti kako se nerijetko rađaju djeca s monosomijama ili trisomijama 13 ili 21 (1).

Ovim je radom pronađeno svega 0,7% ispitanika s recipročnim translokacijama, a istraživanje koje su proveli Meschede i sur. potvrđuje loš ishod metode ICSI kod nositelja ove kromosomopatije (27). Također istraživanje novijeg datuma koje su proveli Ching i sur. 2015. godine ukazuje na podatak da upravo recipročne translokacije potenciraju greške u spermatogenezi uzrokovane nepravilnim razdvajanjem kromosoma

tijekom mejoze te se manifestiraju u muškaraca s oligozoospermijom i azoospermijom (45).

Inverzije tjelesnih kromosoma su pronađene u 0,2% muškaraca, no nijedna od navedenih nije pokazala povezanost s neplodnošću. Inverzije su češće utvrđene u muškaraca s oligozoospermijom dok se u novijim istraživanjima spominje inverzija 9. kromosoma koju se povezuje s azoospermijom (46). Inverzije su još uvijek nedovoljno istražene u kontekstu neplodnosti te se dosad u dobivenim rezultatima spominje povezanost s arestom spermatogeneze dok se u drugima smatra kako većina inverzija autosoma nije povezana s neplodnošću (1).

Mikrodelecije Y kromosoma također imaju dokazan utjecaj na plodnost muškaraca. U ovom su radu svrstane u grupu strukturnih anomalija X i Y kromosoma (Tablica 6.) koje ukupno pogađaju 1% muškaraca s azoospermijom i 0,5% muškaraca s oligozoospermijom. Stuppa i sur. i Kleiman i sur. naglašavaju važnost Y kromosoma te ističu poveznicu između delecija i pojave neplodnosti (37, 38). Upravo su mikrodelecije regije AZF Y kromosoma otkrivene u 10,1% muškaraca s azoospermijom te 3,9% muškaraca s oligozoospermijom. Mikrodelecije Y kromosoma su detaljnije obrađene u istraživanju koje su proveli Foresta i sur. na 3640 muškaraca podijeljenih na grupe s azoospermijom i oligozoospermijom (41). U istraživanju je sa 100% sigurnošću dokazano da ukoliko delecijom nestane cijela AZF regija muškarac pati od azoospermije uzrokovane arestom spermatogeneze. Također je utvrđeno da mikrodelecije pojedinih gena prisutnih u AZF regiji Y kromosoma utječu na arest spermatogeneze dok su na nastanak sindroma Sertolijevih stanica najviše utjecaja imali geni AZFa regije koji direktno utječu na sazrijevanje spermatozoida. Muškarci s mikrodelecijama na Y kromosomu liječe se ICSI metodom, no obzirom da ova metoda izbjegava sve fiziološke mehanizme fertilizacije (spermatozoid se injektira direktno u citoplazmu oocite) postoji veliki rizik od prenošenja kromosomopatije odnosno genetskih defekata na muško potomstvo (5).

U istraživanju su također obuhvaćene kromosomopatije koje rjeđe pogađaju muškarce poput aneuploidije spolnih kromosoma muškaraca kariotipa 47,XYY te mozaični kariotipovi koji pogađaju svega 0,1% muškaraca s azoospermijom te 0,6% muškaraca s oligozoospermijom. Dodatni Y kromosom negativno utječe na sazrijevanje spermija te na mejotičke diobe u spermatogenezi stoga se u sjemenoj tekućini nalazi smanjen broj zdravih spermija (47).

Muškarci kariotipa 46,XX posebno se ističu frekvencijom od 1% u grupi muškaraca s azoospermijom. Muškarci ovog kariotipa delecijom Y kromosoma izgubili su regiju koja određuje spol (SRY) te AZF regiju te imaju azoospermiju. Uspješnost metoda MPO je u ovim slučajevima zanemariva (1).

## 5. Zaključak

Kromosomopatije su jedan od glavnih uzroka idiopatske neplodnosti parova reproduktivne dobi (7). Rezultati kariotipizacija obuhvaćeni ovim radom dokazuju da su kromosomopatije podjednako zastupljene u žena i u muškaraca te da se uglavnom češće pronalaze na spolnim kromosomima. Također ovim se pregledom istraživanja posebno istakla povezanost mozaičnih kariotipova gonosoma muškaraca i žena s pojavom neplodnosti. Najčešće kromosomopatije pronađene kariotipizacijom žena su upravo mozaični kariotipovi Turnerovog sindroma dok je u muškaraca najčešće uočen Klinefelterov sindrom čistog i mozaičnog kariotipa. Neplodnost žena očituje se primarnom insuficijencijom jajnika odnosno menopauzom koja nastupa prije 40. godine dok je u muškaraca narušena kvaliteta sjemeni. Istraživanjem je potvrđeno da je azoospermija najčešće posljedica kromosomopatija spolnih, a oligozoospermija tjelesnih kromosoma.

Nositelji kromosomopatija suočeni su s problemom neplodnosti te pristupaju terapijskom pristupu metodama MPO. Često se ženska neplodnost liječi IVF metodom dok se muška liječi ICSI metodom po potrebi u kombinaciji s TESE (2). Jedan od problema ovih metoda je prijenos kromosomopatija na potomstvo. Nositelji kromosomopatija se suočavaju s brojnim spontanim pobačajima, ali i kongenitalnim malformacijama ploda te je uspješnost terapijskog pristupa niska i psihički iscrpljujuća (1). Terapija u budućnosti bi svakako trebala biti personalizirana odnosno, nakon kariotipizacije neplodnih parova, terapijski pristup bi se svodio na sekvenciranje genoma, određivanje specifičnih gena povezanih s neplodnošću te pronalazak odgovarajuće terapije za svakog pojedinca. Važan čimbenik u terapijskom pristupu je genetičko savjetovanje parova u svrhu informiranja o mogućim ishodima terapijskog pristupa.

## 6. Literatura

1. Mau-Holzmann UA. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res.* 2005;111(3–4):327.
2. Šimunić V. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost - Medicinski pomognuta oplodnja, IVF. Vol. 712. Zagreb: Školska knjiga; 2012. 119–159 p.
3. Shah K, Sivapalan G, Gibbons N, Tempest H, Griffin DK. Reproduction (2003) 126,13-15 Review The genetic basis of infertility. 13 p.
4. Stipoljev F. GENETSKI UZROCI NEPLODNOSTI. *Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis.* 2007 Dec 20;43.(4.):279–84.
5. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007 Jun;22(6):1506–12.
6. Top Causes of Male and Female Infertility | Indore Infertility Clinic [Internet]. [cited 2018 Sep 4]. Available from: <http://www.indoreinfertilityclinic.com/causes-of-infertility>
7. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertility and Sterility.* 2006 Nov;86(5):S111–4.
8. Fertility treatment 2014-2016. *HFEA.* 12:60.
9. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Human Reproduction.* 2008 Mar 1;23:538–42.
10. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013 Jul 16;11:66.
11. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Hompes PGA, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod.* 2008 Feb;23(2):324–8.
12. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertility and Sterility.* 2015 Mar;103(3):e18–25.

13. Grimes DA, Lopez LM. "Oligozoospermia," "azoospermia," and other semen-analysis terminology: the need for better science. *Fertility and Sterility*. 2007 Dec;88(6):1491–4.
14. Palermo GD, Neri QV, Hariprashad JJ, Davis OK, Veeck LL, Rosenwaks Z. ICSI and its outcome. *Semin Reprod Med*. 2000;18(2):161–9.
15. Chantot-Bastaraud S, Ravel C, Siffroi J. Underlying karyotype abnormalities in IVF/ICSI patients. *Reproductive BioMedicine Online*. 2008 Jan;16(4):514–22.
16. Ozveri H, Kayabasoglu F, Demirel C, Donmez E. Outcomes of Micro-Dissection TESE in Patients with Non-Mosaic Klinefelter's Syndrome without Hormonal Treatment. *Int J Fertil Steril*. 2015;8(4):421–8.
17. Mierla D, Malageanu M, Tulin R, Albu D. Prevalence of chromosomal abnormalities in infertile couples in romania. *Balkan J Med Genet*. 2015 Dec 30;18(1):23–30.
18. Hartl DL, Jones EW. *Genetics: principles and analysis*. 4th ed. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers; 1998. 840 p.
19. DANA M, STOIAN V. Association of Pericentric Inversion of Chromosome 9 and Infertility in Romanian Population. *Maedica (Buchar)*. 2012 Jan;7(1):25–9.
20. Mičić M, Mičić S, Diklić V. Chromosomal constitution of infertile men. *Clin Genet*. 1984 Jan;25(1):33–6.
21. Doğer E, Çakıroğlu Y, Ceylan Y, Ulak E, Özdamar Ö, Çalışkan E. Reproductive and obstetric outcomes in mosaic Turner's Syndrome: a cross-sectional study and review of the literature. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 Jun 10 [cited 2018 Sep 5];13.
22. Zorrilla M, Yatsenko AN. The Genetics of Infertility: Current Status of the Field. *Curr Genet Med Rep* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2018 Aug 25];1(4).
23. Hens L, Bonduelle M, Liebaers I, Devroey P. Chromosome aberrations in 500 couples referred for in-vitro fertilization or related fertility treatment. *Hum Reprod*. 1988 May 1;3(4):451–7.
24. Kim J-W, Park S-Y, Ryu H-M, Lee D-E, Lee B-Y, Kim S-Y, et al. Molecular and Clinical Characteristics of 26 Cases with Structural Y Chromosome Aberrations. *CGR*. 2012;136(4):270–7.
25. Kumar N, Singh AK. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *J Hum Reprod Sci*. 2015;8(4):191–6.

26. Raziel A, Friedler S, Schachter M, Kasterstein E, Strassburger D, Ron-El R. Increased frequency of female partner chromosomal abnormalities in patients with high-order implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2002 Sep;78(3):515–9.
27. Meschede D, Lemcke B, Exeler JR, De Geyter C, Behre HM, Nieschlag E, et al. Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection--prevalence, types, sex distribution and reproductive relevance. *Hum Reprod*. 1998 Mar;13(3):576–82.
28. Mau UA, Backert IT, Kaiser P, Kiesel L. Chromosomal findings in 150 couples referred for genetic counselling prior to intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction*. 1997 May 1;12(5):930–7.
29. Lange R, Johannson G, Engel W. Chromosome studies in in-vitro fertilization patients. *Hum Reprod*. 1993 Apr 1;8(4):572–4.
30. Pauer HU, Hinney B, Michelmann HW, Krasemann EW, Zoll B, Engel W. Relevance of genetic counselling in couples prior to intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1997 Sep 1;12(9):1909–12.
31. Gekas J, Thepot F, Turleau C, Siffroi JP, Dadoune JP, Briault S, et al. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Hum Reprod*. 2001 Jan;16(1):82–90.
32. Scholtes MC., Behrend C, Dietzel-Dahmen J, van Hoogstraten DG, Marx K, Wohlers S, et al. Chromosomal aberrations in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection: influence on implantation and ongoing pregnancy rates. *Fertility and Sterility*. 1998 Nov;70(5):933–7.
33. Badovinac AR, Buretić-Tomljanović A, Starčević N, Kapović M, Vlastelić I, Randić L. Chromosome Studies in Patients with Defective Reproductive Success. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2000 Nov 1;44(5):279–83.
34. Pylyp LY, Spinenko LO, Verhoglyad NV, Kashevarova OO, Zukin VD. Chromosomal abnormalities in patients with infertility. *Cytol Genet*. 2015 May 1;49(3):173–7.
35. Retief AE, Zyl JAV, Menkveld R, Fox MF, Kotzè GM, Brusnický J. Chromosome studies in 496 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. *Hum Genet*. 1984 Apr 1;66(2–3):162–4.
36. Bourrouillou G, Dastugue N, Colomies P. Chromosome studies in 952 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. *Hum Genet*. 1985 Dec 1;71(4):366–7.

37. Stuppia L, Gatta V, Calabrese G, Guanciali Franchi P, Morizio E, Bombieri C, et al. A quarter of men with idiopathic oligo-azoospermia display chromosomal abnormalities and microdeletions of different types in interval 6 of Yq11. *Hum Genet.* 1998 May;102(5):566–70.
38. Kleiman SE, Yogev L, Gamzu R, Hauser R, Botchan A, Lessing JB, et al. Genetic evaluation of infertile men. *Hum Reprod.* 1999 Jan 1;14(1):33–8.
39. S. Penna Videau JAV H Araujo, F Ballesta, JL Ballescá. Chromosomal Abnormalities and Polymorphisms in Infertile Men. *Archives of Andrology.* 2001 Jan 1;46(3):205–10.
40. Quilter CR, Svennevik EC, Serhal P, Ralph D, Bahadur G, Stanhope R, et al. Cytogenetic and Y chromosome microdeletion screening of a random group of infertile males. *Fertility and Sterility.* 2003 Feb 1;79(2):301–7.
41. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y Chromosome Microdeletions and Alterations of Spermatogenesis. *Endocr Rev.* 2001 Apr 1;22(2):226–39.
42. Demirhan O. Chromosomal Aberrations in Turkish Infertile Couples with Reproductive Problems. *Global Journal of Fertility and Research.* 2016 Jul 18;1(1):006–10.
43. De P, Chakravarty S, Chakravarty A. Novel balanced chromosomal translocations in females with recurrent spontaneous abortions: Two case studies. *J Hum Reprod Sci.* 2015;8(2):114–7.
44. Scriven PN, Flinter FA, Braude PR, Ogilvie CM. Robertsonian translocations—reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod.* 2001 Nov 1;16(11):2267–73.
45. Ching CB, Ko E, Hecht B, Smith M, Sabanegh E. Presentation and Treatment of Subfertile Men with Balanced Translocations: The Cleveland Clinic Experience. *Curr Urol.* 2012 May;6(1):37–42.
46. Zhang X, Zhang H, Hu C, Wang R, Xi Q, Liu R. Clinical features of carriers of reciprocal chromosomal translocations involving chromosome 2: report of nine cases and review of the literature. *Int Braz J Urol.* 2018;44(4):785–93.
47. Kim IW, Khadilkar AC, Ko EY, Sabanegh ES. 47,XXX Syndrome and Male Infertility. *Rev Urol.* 2013;15(4):188–96.

## 7. Životopis

### OSOBNJE INFORMACIJE

Mladenić Tea

Mladenići 99, 51216 Viškovo

+385917245504

teamladenic@gmail.com

### RADNO ISKUSTVO

- 2016–danas Red Bull Adria d.o.o, Zagreb (Hrvatska)  
Wings Team Member
- 2015–2016 Caffè bar Lovre  
Konobar
- 2011–2015 Adria Oil  
Ispomoć u ljetnim mjesecima

### OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

- 2015–danas Sveučilište u Rijeci, Odjel za biotehnologiju  
Preddiplomski sveučilišni studij "Biotehnologija i istraživanje lijekova"
- 2011–2015 Gimnazija Andrije Mohorovičića, Rijeka
- 2003–2011 Osnovna škola "Sveti Matej" Viškovo

### OSOBNJE VJEŠTINE

Materinski jezik hrvatski

Strani jezici

|            | RAZUMIJEVANJE |         | GOVOR               |                    | PISANJE |
|------------|---------------|---------|---------------------|--------------------|---------|
|            | Slušanje      | Čitanje | Govorna interakcija | Govorna produkcija |         |
| engleski   | C2            | C2      | C2                  | C2                 | C2      |
| talijanski | B1            | B1      | B1                  | B1                 | B1      |

Komunikacijske vještine

Organizacijske / rukovoditeljske vještine

Digitalne vještine

| SAMOPROCJENA       |                  |                    |                  |                     |
|--------------------|------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Obrada informacija | Komunikacija     | Stvaranje sadržaja | Sigurnost        | Rješavanje problema |
| Iskusni korisnik   | Iskusni korisnik | Iskusni korisnik   | Iskusni korisnik | Iskusni korisnik    |

- vješto rukovanje Windows Office osnovnim programima (Word, PowerPoint, Excell...)
- poznavanje rada u kemijskim programima Chimera, PyMOL, Avogadro, Gamess, Marvin Sketch
- pretraživanje baza podataka kao što je Protein Data Bank (PDB)

Vozačka dozvola AM, B

#### DODATNE INFORMACIJE

Članstva

- Član Udruge studenata biotehnologije Sveučilišta u Rijeci
- Član udruge Kunpanija z Halubja
- Član savjeta mladih općine Viškovo

Projekti

- Aktivno sudjelovanje u studentskom projektu Putujući znanstvenici