

ПРЕНАТАЛНА ЦИТОГЕНЕТИЧКА ДИЈАГНОСТИКА И ЊЕН ЗНАЧАЈ У ОТКРИВАЊУ ХРОМОЗОМСКИХ АБЕРАЦИЈА ПЛОДА

Свјетлана Стојановић, Радмила Малешевић, Тијана Јарош, Марија Вуковић, Мирјана Берић, Свјетлана Улетиловић, Бранислава Иванковић

Универзитетски клинички центар Републике Српске
Завод за лабораторијску дијагностику, Одјељење за медицинску генетику
Дванаест беба бб, 78000 Бања Лука

Abstract

STOJANOVIĆ Svjetlana, Radmila MALEŠEVIĆ, Tijana JAROŠ, Marija VUKOVIĆ, Mirjana BERIĆ, Svjetlana ULETILOVIĆ, Branislava IVANKOVIĆ: PRENATAL CYTOGENETIC DIAGNOSTICS AND ITS IMPORTANCE IN THE DETECTION OF FETAL CHROMOSOMAL ABERRATIONS [University Clinical Centre of the Republic of Srpska, Institute of Laboratory Diagnostics, Department of Medical Genetics, Dvanaest beba bb, 78000 Banja Luka]

Prenatal cytogenetic diagnostics was introduced in the Department of Medical Genetics, Institute of Laboratory Diagnostics at University Clinical Centre of the Republic of Srpska, in 2009. It implies fetal karyotyping, from samples of amniotic fluid obtained by amniocentesis procedure. From diagnostic procedures were used classical cytogenetic methods – G banding technique. In the period from January 2009. to September 2015. total number of analyzed samples of amniotic fluid was 5557. Our results relate, primarily, to aneuploidies of chromosomes 21, 18, 13, X and Y, which have been diagnosed in 61 cases (1.10%) of the total number of analysed samples. As the most common numerical aberrations Down syndrome was diagnosed in 39 cases (0.70%), and then Edwards syndrome in 7 (0.13%) and Patau syndrome in 5 cases (0.09%). From numerical aberrations of sex chromosomes, Turner syndrome was diagnosed in 7 cases (0.13%) and Klinefelter syndrome in 3 cases (0.05%). The aim of this paper is to present the results of aneuploidies detected in the test sample and thereby highlight the importance of prenatal cytogenetic diagnostics in the detection of fetal chromosomal aberrations, which would lead to the birth of a child with severe abnormalities and psychomotor development disorders.

Key words: prenatal diagnostics, karyotyping, amniocentesis, chromosomal aberrations

Сажетак

Пренатална цитогенетичка дијагностика уведена је у Одјељењу за медицинску генетику, Завода за лабораторијску дијагностику УКЦ Републике Српске, 2009. године. Она подразумијева кариотипизацију плода из узорак амнионске течности добијених поступком амниоцентезе. У дијагностичким поступцима кориштене су класичне методе цитогенетике – техника Г трака (G-banding). У периоду од јануара 2009. до септембра 2015. године укупно је анализирано 5557 узорак амнионске течности. Наши резултати односе се првенствено на анеуплоидије хромозома 21, 18, 13, X и Y, које су утврђене у 61 случају (1.10%) од укупног броја анализираних узорак. Као најчешћа нумеричка абериација Даунов (Down) синдром утврђен је у 39 случајева (0.70%), а затим Едвардсов (Edwards) синдром у 7 (0.13%) и Патауов (Patau) синдром у 5 случајева (0.09%). Од нумеричких абериација полних хромозома, Тарнеров (Turner) синдром утврђен је у 7 случајева

(0.13%), а Клинефелтеров (Klinefelter) синдром у 3 случаја (0.05%). Циљ овог рада је да се прикажу резултати детектованих анеуплоидија у испитиваном узорку и да се тиме укаже на значај пренаталне цитогенетичке дијагностике у откривању хромозомских аберација плода, које би довеле до рађања дјетета са тешким аномалијама и поремећајима у психомоторном развоју.

Кључне ријечи: пренатална дијагностика, кариотипизација, амниоцентеза, хромозомске аберације

УВОД

Пренатална дијагностика представља скуп метода које омогућавају откривање различитих генетичких поремећаја код плода, а врши се у циљу превенције рађања дјетета са хромозомским и генским болестима, које имају за посљедицу тешке аномалије и поремећаје у психомоторном развоју (Гућ-Шћекић и Радивојевић, 2009). У оквиру модерно конципиране пренаталне заштите примјењују се бројне инвазивне и неинвазивне методе. Инвазивне методе као што су биопсија хориона и амниоцентеза, дијагностички се примјењују у случајевима високоризичних трудноћа (Brajenović-Milić, 2004). Свака од инвазивних метода пренаталне дијагностике носи одређени ризик у смислу губитка плода, па се њихова примјена савјетује само у случајевима када за то постоје индикације, придржавајући се правила да ризик за рађање оштећеног дјетета увијек треба да буде већи од ризика који носи сама метода (Гућ-Шћекић и Радивојевић, 2009).

Једна од најчешће примјењиваних инвазивних метода пренаталне дијагностике је амниоцентеза, која подразумева аспирацију 10–20 ml амнионске течности кроз трбушни зид труднице, под ултразвучним навођењем. Поступак се врши обично између 16. и 18. недјеље трудноће. Узорак се центрифугира да би се ћелије раздвојиле од супернатантне течности. Издвојене ћелије унесу се у медијум за култивацију којем је додат фетални телећи серум за стимулацију раста ћелија. Ћелије у амнионској течности потичу од амниона, коже и епитела уринарног тракта фетуса и већина њих није витална, али мањи број ће се дијелити, тј. „израсти“ у медијуму. Послије приближно 14 дана број ћелија је обично довољно велик да би се могли анализирати фетални хромозоми (Turnpenny и Ellard, 2007). Осим биопсије хориона и амниоцентезе, у одређеним случајевима индикује се и кордоцентеза, односно узимање узорка феталне крви директно из пупчане врпце, под контролом ултразвука. За разлику од инвазивних метода, неинвазивне методе као што су скрининг на биохемијске маркере и ултразвук, предвиђене су за све труднице без обзира на године старости, што је веома значајно за утврђивање Дауновог синдрома и других хромозомопатија код трудница млађих од 35 година.

Најчешће индикације за извођење амниоцентезе код високоризичних трудноћа су: старост труднице (већа од 35 година), патолошке вриједности пренаталног скрининг теста, патолошки ултразвучни налаз, присуство балансираног хромозомског реаранжмана код једног од родитеља; једно већ рођено дијете са хромозомском аберацијом и друге индикације (Гућ-Шћекић и Радивојевић, 2009).

Хромозомске аберације представљају одступање од нормалног броја или нормалне структуре хромозома и могу се подијелити на нумеричке и структурне аберације, којима могу бити захваћени и аутозомни и полни хромозоми. У зависности од тога да ли се хромозомске промјене преносе на потомство или не, разликују се наслеђене и ненаслеђене хромозомске аберације. Ако је хромозомска аберација новооткривена, тј. није наслијеђена од родитеља, ради се о *de novo* хромозомској аберацији (Гућ-Шћекић и Радивојевић,

2009). Промјене у броју појединачних хромозома називају се анеуплоидије. Најчешће анеуплоидије аутозомних хромозома су Даунов (Down) синдром са инциденцом 1:650–1:800 живорођене дјете; затим Едвардсов (Edwards) синдром (1:6000–1:8000); Патауов (Patau) синдром (1:10000–1:12000). Најчешће анеуплоидије полних хромозома су Тарнеров (Turner) синдром (1:2500 живорођене женске дјете) и Клинефелтеров (Klinefelter) синдром (1:1000 живорођене мушке дјете).

Најчешћи аутозомни нумерички поремећај код живорођене дјете је Даунов синдром (ДС), који је по фенотипским карактеристикама препознатљив већ при рођењу. У 92–95% случајева узрокован је слободном тризомијом хромозома 21. У 85–90% случајева прекобројни хромозом матерналног је поријекла, као посљедица нераздвајања хромозома у мејози. Транслокацијски облик Дауновог синдрома јавља се у 3–5% случајева и посљедица је структурних аберација хромозома – Робертсонова транслокација. Учесталост ДС расте са старашћу труднице преко 35 година (Ibrulj и сар., 2008). Друге тризомије компатибилне са преживљавањем јесу Едвардсов синдром (ЕС) и Патауов синдром (ПС). Ово су врло озбиљна стања са веома лошом прогнозом. Хромозомском анализом обично се открива класична тризомија, код ЕС тризомија 18, а код ПС тризомија 13. Код оба поремећаја, као и код ДС постоји повезаност између учесталости и година старости мајке. Приближно 10% случајева изазвано је мозаицизмом или небалансираном прерасподјелом, а код ПС је најчешћа Робертсонова транслокација. Присуство додатног полног хромозома (X или Y), има само благи фенотипски ефекат. Мушкарци са Клинефелтеровим синдромом (КС) имају хромозомску конституцију 47,XXY. Монозомија X или Y хромозома доводи до настанка кариотипа 45,X који доводи до Тарнеровог синдрома (ТС) (Turnpenny и Ellard, 2007).

Циљ овог рада је да се прикажу резултати детектованих анеуплоидија у испитиваном узорку и да се тиме укаже на значај пренаталне цитогенетичке дијагностике у откривању хромозомских аберација плода, које би довеле до рађања дјетета са тешким аномалијама и поремећајима у психомоторном развоју.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Кариотипизација плода урађена је из 5557 узорака амнионске течности добијених поступком амниоцентезе у Одјељењу за медицинску генетику Завода за лабораторијску дијагностику Универзитетског Клиничког центра Републике Српске у Бањој Луци, у периоду од јануара 2009. до септембра 2015. године. Индикације за провођење поступка амниоцентезе постављене су на генетичком савјетовалишту, а најчешће су се односиле на године труднице, комбиновани скрининг у првом тромјесечју трудноће или ултразвук, што се такође ради у нашој установи. У мањем броју случајева биле су заступљене друге индикације (оптерећена породична анамнеза, узимање лијекова у трудноћи, тератогени).

Узорци амнионске течности засијавани су у комплетном хранљивом медијуму и култивисани у инкубатору на 37°C, у атмосфери са 5% CO₂ у трајању од 10 до 15 дана, након чега су обрађивани, а од добијене ћелијске суспензије припремани су препарати са хромозомима плода за анализу. Бојење препарата извршено је Гимза (Giemsa) бојом са фосфатним пуфером рН 7,2 (класично бојење), а такође је примијењена техника за добијање трака на хромозомима тј. ГТГ техника (Гтраке-трипсин-Гимза) у сврху њихове

идентификације. За ГТГ технику кориштен је 0,025% раствор трипсина. По потреби је примијењивана ЦБГ техника (Цтраке-баријум-Гимза), као и НОР бојење.

Кариотип плода анализиран је на 16 метафаза и то на 8 метафаза, анализа је вршена помоћу ГТГ трака резолуције од 400 до 550, док је 8 метафаза анализирано на класично обојеним препаратима. Кариотип је описиван према Међународном систему номенклатуре у хуманој цитогенетици (ISCN, 2005).

РЕЗУЛТАТИ

Од укупног броја анализираних узорака (5557) у Одјељењу за медицинску генетику Клиничког центра у Бањој Луци утврђен је 61 случај (1,10%) анеуплоидија.

У Табели 1 дат је приказ укупног броја цитогенетичких анализа по годинама, броја откривених нумеричких хромозомских аберација у узорцима амнионске течности по годинама понаособ, као и укупан број анеуплоидија. На основу добијених резултата утврдили смо да је Даунов синдром најчешћа хромозомска аберација откривена пренаталном цитогенетичком анализом. Даунов синдром откривен је у 39 случајева (0,70%), затим слиједе Едвардсов синдром који је откривен у 7 случајева (0,13%) и Патауов синдром откривен у 5 случајева (0,09%). Од анеуплоидија полних хромозома Тарнеров синдром утврђен је у 7 случајева (0,13%), а Клинефелтеров синдром у 3 случаја (0,05%). У случајевима пренатално детектованих анеуплоидија аутозомних хромозома у овом раду установљено је да је најчешћа тризомија која се јавља Даунов синдром 76,47% (N=39/51), потом слиједе Едвардсов синдром 13,72% (N=7/51) и Патауов синдром 9,80% (N=5/51).

Табела 1. Приказ укупног броја цитогенетичких анализа по годинама, броја откривених нумеричких хромозомских аберација у узорцима амнионске течности по годинама понаособ, као и укупног броја анеуплоидија

Године	Укупан број цитогенетичких анализа	Број откривених ДС из плодове воде	Број откривених ЕС из плодове воде	Број откривених ПС из плодове воде	Број откривених ТС из плодове воде	Број откривених КС из плодове воде	Укупан број анеуплоидија
2009	453	6 (1,32%)	0	0	1 (0,22%)	0	7 (1,54%)
2010	649	5 (0,77%)	0	1 (0,15%)	0	1(0,15%)	7 (1,1%)
2011	898	3 (0,33%)	1 (0,11%)	0	1 (0,11%)	1 (0,11%)	6 (0,67%)
2012	979	9 (0,92%)	3 (0,31%)	2 (0,20%)	1 (0,10%)	0	15 (1,53%)
2013	989	8 (0,81%)	1 (0,10%)	0	3 (0,30%)	1 (0,10%)	13 (1,31%)
2014	942	5 (0,53%)	1 (0,11%)	2 (0,21%)	1 (0,11%)	0	9 (0,96%)
Септембар 2015	647	3 (0,46%)	1 (0,15%)	0	0	0	4 (0,61%)
Укупно	5557	39 (0,70%)	7 (0,13%)	5 (0,09%)	7 (0,13%)	3 (0,05%)	61 (1,10%)

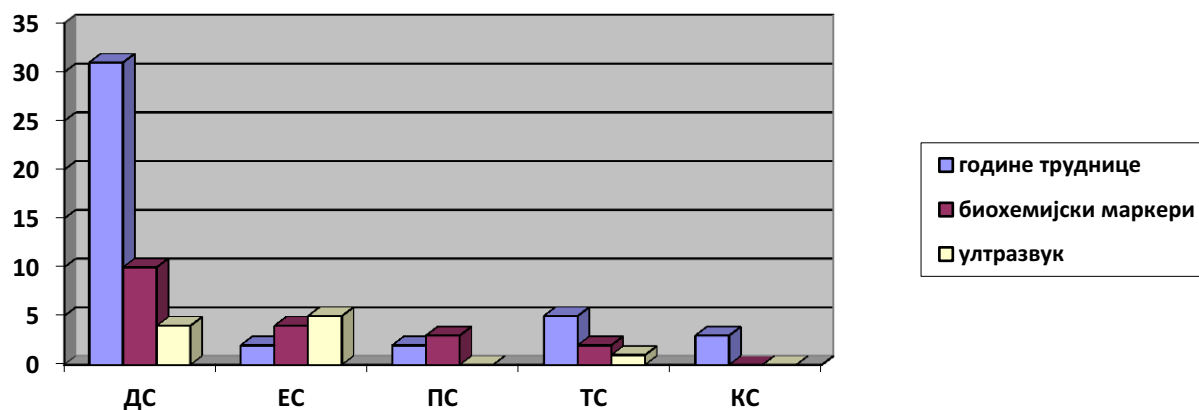
*ДС – Даунов синдром, ЕС – Едвардсов синдром, ПС – Патауов синдром, ТС – Тарнеров синдром, КС – Клинефелтеров синдром

У Табели 2 и на Слици 1 дат је приказ откривених нумеричких хромозомских аберација у узорцима амнионске течности према индикацијама. Што се тиче индикација за амниоцентезу, код пренатално откривеног Дауновог синдрома, 31 трудница упућена је на амниоцентезу због година (35 година и више), док је 8 трудница имало испод 35 година старости, а на амниоцентезу су упућене због биохемијских или ултразвучних маркера (аномалије плода, нухални набор). Код Едвардсовог синдрома 2 труднице су на амниоцентезу упућене због година, а 5 трудница због биохемијских или ултразвучних маркера. Код Патауовог синдрома 2 труднице су на амниоцентезу упућене због година, а 3 труднице због биохемијских маркера. Код Тарнеровог синдрома 5 трудница је на амниоцентезу упућено због година, а 2 труднице због биохемијских или ултразвучних маркера. Клинефелтеров синдром пренатално је откривен само код трудница које су на амниоцентезу упућене због година старости.

Табела 2. Приказ откривених нумеричких хромозомских аберација у узорцима амнионске течности по индикацијама

Нумеричке хромозомске аберације	Број откривених нумеричких хромозомских аберација у амнионској течности у периоду јануар 2009 – септембар 2015.	Индикације за амниоцентезу (број случајева)		
		године труднице	биохемијски маркери	ултразвук
Даунов синдром	39 (0,70%)	31	10	4
Едвардсов синдром	7 (0,13%)	2	4	5
Патауов синдром	5 (0,09%)	2	3	-
Тарнеров синдром	7 (0,13%)	5	2	1
Клинефелтеров синдром	3 (0,05%)	3	-	-
Укупно	61 (1,10%)	43	19	10

Укупан број случајева код индикација већи је због тога што је код неких трудница индикација за амниоцентезу било више (нпр. године труднице и биохемијски маркери, или биохемијски маркери и ултразвук и сл.)



Слика 1. Индикације за амниоцентезу код откривених нумеричких аберација плода

*ДС – Даунов синдром, ЕС – Едвардсов синдром, ПС – Патауов синдром, ТС – Тарнеров синдром, КС – Клинефелтеров синдром

У Табели 3 дат је приказ заступљености Дауновог синдрома према полу, као и утврђени кариотип. Однос полова код откривених случајева Дауновог синдрома је 24 са мушким кариотипом и 15 са женским.

Табела 3. Приказ заступљености ДС (Дауновог синдрома) према полу, као и утврђени кариотип

Пол	Број	Кариотип
мушки	24 (61.5%)	47,XY+21
женски	15 (38.5%)	47,XY+21
Укупно: 39 (100%)		

ДИСКУСИЈА

Наши резултати, током периода од јануара 2009. до септембра 2015. године, показали су да је од укупно 5 557 пренаталних анализа (амниоцентеза) откривено 61 анеуплоидија (1,10%). Даунов синдром чинио је 63,93% свих анеуплоидија (N=39/61); Едвардсов синдром 11,48% (N=7/61), а Патауов синдром 8,19% (N=5/61). Анеуплоидије полних хромозома биле су заступљене са 16,39% (N=10/61).

Резултати добијени у нашој лабораторији показују да је укупан број пренатално откривених анеуплоидија мањи него у лабораторијама у окружењу (Табела 4). Резултати за анеуплоидије аутозомних хромозома, компарабилни су са резултатима других аутора, с обзиром на то да већина студија показује да је Даунов синдром најчешћа и клинички најзначајнија анеуплоидија аутозомних хромозома у пренаталној цитогенетичкој дијагностици (око 40–70%), затим слиједе Едвардсов синдром (15–20%) и Патауов синдром (2–10%) (Кавечан, 2010). Анеуплоидије полних хромозома најчешће се јављају као 45,X – Тарнеров синдром и 47,XXY – Клинефелтеров синдром. У нашем узорку Тарнеров синдром јавља се са учесталošћу од 0,13% (N=7/61), док се Клинефелтеров синдром јавља са учесталošћу од 0,05% (N=3/61). Разлог за већу учесталост Тарнеровог синдрома, у односу на Клинефелтеров синдром у пренаталној дијагностици, може бити у чињеници да се пренатално сумња на Тарнер може поставити и на основу биохемијских и ултразвучних маркера (Gardner и сар., 2004; Jaideep и Ruchika 2010.) Клинефелтеров синдром има благи фенотипски ефекат, тако да код трудница млађе животне доби углавном остаје неоткривен у пренаталном периоду, с обзиром на то да не постоји биохемијски ни ултразвучни скрининг за овај синдром. Он се најчешће открива случајно на основу других индикација као што су године труднице (Turnpenny и Ellard, 2007) (Табела 2).

Резултати Центра за медицинску генетику Института за здравствену заштиту дјете и омладине Војводине у Новом Саду, током петнаестогодишњег периода 1992–2006. године, показали су да је од укупно 20 607 пренаталних анализа (амниоцентеза и кордоцентеза) откривено 255 анеуплоидија (1,24%). Даунов синдром чинио је 52,16% свих анеуплоидија (N=133/255); Едвардсов синдром 14,51% (N=37/255), а Патауов синдром 7,45% (N=19/255). Анеуплоидије полних хромозома биле су заступљене са 25,88% (N=66/255) (Jovanović-Privrodski и сар., 2007).

На Одјељењу за гинекологију и акушерство Здравственог центра Ужице, у периоду од 2006–2014. године, урађено је 749 пренаталних анализа (амниоцентеза) и откривено 11 анеуплоидија (1,47%). Најчешћи је био Даунов синдром са учесталošћу 63,64% (N=7/11). Анеуплоидије полних хромозома биле су заступљене са 18,88% (N=2/11) (Ђерић-Милошевић и сар., 2014). У Заводу за биологију и медицинску генетику Медицинског факултета у Риједи, у периоду од маја 1986. до августа 2004. године, урађено је 1856 пренаталних анализа (амниоцентеза) и откривено 35 анеуплоидија (1,88%). Најчешћи је био Даунов синдром (69% свих анеуплоидија) (Брајеновић-Милић и сар., 2004).

У Гинеколошко-акушерском одјељењу Болнице Дистрикта Брчко, у периоду од 2003. до 2010. године урађено је 1616 пренаталних анализа (амниоцентеза) и откривено 27 анеуплоидија (1,67%) (Kolarski и сар., 2010)

Табела 4. Приказ броја откривених нумеричких хромозомских абериација у односу на укупан броја пренаталних цитогенетичких анализа у различитим здравственим установама из окружења

Здравствена установа	Временски период у којем су извршене анализе	Укупан број пренаталних цитогенетичких анализа	Број откривених нумеричких хромозомских абериација
УКЦ Републике Српске	2009–2015.	5 557	61 (1,10%).
Институт за здравствену заштиту дјеце и омладине Војводине	1992–2006.	20 607	255 (1,24%)
Здравствени центар Ужице	2006–2014.	749	11 (1,47%)
Медицински факултет у Риједи	1986–2004.	1856	35 (1,88%)
Болница Дистрикта Брчко	2003–2010.	1616	27 (1,67%)

Одступање резултата наше лабораторије од резултата лабораторија из окружења, може бити последица различитог броја узорака као и различитог временског периода испитивања, а постоји и могућност утицаја различитог географског подручја. У циљу утврђивања узрока који доводе до ове разлике, неопходно би било извршити опсежну студију у којој би се разматрала и други фактори значајни за ове резултате као што су, на примјер: просјечна доб трудница којима се врши амниоцентеза у појединачним центрима, индикације по којима се јављају, број трудница које су се подвргнуле пренаталним тестовима у неким другим центрима и др. На ове учесталости свакако утиче и степен развијености генетичких центара, развијеност гинеколошких служби, примјена, доступност и обухваћеност трудница неинвазивним методама пренаталне дијагностике и индикације за инвазивну пренаталну дијагностику (Кавечан, 2010).

Што се тиче индикација за амниоцентезу у нашој установи, код пренатално откривеног Дауновог синдрома, 31 од 39 трудница упућена је на амниоцентезу због

година (35 и више). Код пренатално откривеног Едвардсовог синдрома двије труднице од седам, а код пренатално откривеног Патауовог синдрома двије труднице од пет, на амниоцентезу су упућене због година. Подаци из литературе показују да се ризик за појаву Дауновог, Едвардсовог и Патауовог синдрома повећава се са старошћу мајке. Наши резултати то потврђују за Даунов синдром, гдје године труднице представљају најчешћу индикацију за амниоцентезу (31 случај од 39), док су код Едвардсовог и Патауовог синдрома чешће друге индикације (биохемијски или ултразвучни маркери).

Код Тарнеровог синдрома пет трудница је на амниоцентезу упућено због година, а двије труднице због биохемијских или ултразвучних маркера. Клинефелтеров синдром пренатално је откривен само код трудница које су на амниоцентезу упућене због година, што је у складу са претходно наведеним подацима из литературе да се Клинефелтеров синдром најчешће открива случајно на основу година труднице као индикације за амниоцентезу (Turnpenny и Ellard, 2007).

Утврдили смо и већу заступљеност Дауновог синдрома са мушким него са женским кариотипом. Према подацима из литературе Даунов синдром је чешће заступљен код дјечака него код дјевојчица (3:2) (Ibrulj и сар., 2008).

ЗАКЉУЧАК

Даунов синдром најчешћа је хромозомска аберација утврђена цитогенетичком анализом кариотипа плода из узорака амнионске течности добијених поступком амниоцентезе. Слиједе га, по учесталости откривања у амнионској течности, Едвардсов, Тарнеров, Патауов и Клинефелтеров синдром. Резултати добијени у нашој лабораторији компарабилни су са резултатима других лабораторија из окружења.

Најчешћа индикација за амниоцентезу код укупног броја пренатално откривених анеуплоидија су године труднице (35 и више). Потврдили смо да се учесталост Дауновог синдрома повећава са годинама старости труднице. Утврдили смо и већу заступљеност Дауновог синдрома са мушким него са женским кариотипом. Утврђивање Дауновог синдрома и других хромозомских аберација код трудница млађих од 35 година, упућује на значај примјене комбинованог скрининг теста, који се такође проводи у Клиничком центру у Бањој Луци. Неопходно је и даље унапређивање јавног здравља пропагирањем могућности које пружа генетичко савјетовалиште и инвазивна пренатална дијагностика како би се превенирало рађање дјеце са хромозомским аберацијама и другим генетским обољењима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brajenović-Milić B.: Invazivne i neinvazivne metode prenatalne dijagnostike. *Paediatr. Croat.* 48 (Supl. 1):175–179, 2004.
2. Brajenović-Milić B., Vraneković J., Frković A., Petrović O., Pavešić D., Haller H., Kapović M.: Prenatalna dijagnostika – naša iskustva. Zavod za biologiju i medicinsku genetiku, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka, 2004.
3. Đerić-Milošević A., Aćimović M., Ristanović B., Paunović-Kokošar M., Marković R., Arsić D., Bacotić B., Jakovljević V., Šošić G., Novaković T.: Incidenca hromozomskih aberacija otkrivenih prenatalno metodom amniocenteze u opštoj bolnici Užice u periodu

- 2006–2014. Godine. *Medicinski glasnik Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma Zlatibor, Vol. 19, br. 55:17–26, 2014.*
4. Gardner, R.J. McKinlay, Sutherland, Grant R.: *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 3rd Edition, Oxford University Press, 2004.
 5. Гућ-Шћекић М., Радивојевић Д.: **Приручник из медицинске генетике**. Биолошки факултет Београд, Алтанова Београд, 2009.
 6. Ibrulj S., Haverić S., Haverić A.: *Citogenetičke metode – primjena u medicini*, Institut za genetičko inženjerstvo i biotehnologiju. Sarajevo, 2008.
 7. Jaideep M., Ruchika G.: *Understanding biochemical markers for antenatal screening. Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology; Vol. 4 Issue 4: 333, 2010.*
 8. Jovanović-Privrodski J., Kavečan I., Krstić A., Gaćina Lj.: *Rezultati citogenetskih analiza u prenatalnoj dijagnostici. Med. Pregl.LX (11–12): 611–613, 2007.*
 9. Кавечан И.: *Хромозомске аберације као узрок спонтаних побачаја и циљаних прекида трудноће – докторска дисертација, Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет, 2010.*
 10. Kolarski M., Krstić A., Nikić S., Joksić G., Fatušić Z., Petrović Z., Bereš M., Stokić D., Šabić S., Dervišević S., Umičević G., Topić R., Pejić J., Jovanović Privrodski J., Gaćina Lj.: *Prenatalna dijagnoza hromozomskih aberacija ploda, principi i kost benefit analiza (rezultati šestogodišnjeg rada Bolnice Distrikta Brčko). Medicina danas 9 (4–6): 157–166, 2010.*
 11. Turnpenny P., Ellard S.: *Emerijevi osnovi medicinske genetike, Data Status, 2007.*

Примљено: 11.07.2016.

Одобрено: 20.10.2016.