

**KATARZYNA CIACH**

**PRZEBIEG CIAŻ I PORODÓW PO AMNIOPUNKCJI  
GENETYCZNEJ**

Dzienne Studium Doktoranckie  
z Kliniki Położnictwa Akademii Medycznej w Gdańsku

*Kierownik Kliniki: dr hab. med. Krzysztof Preis, prof. nzw. AMG*

Praca na stopień doktora nauk medycznych

*Promotor:*

*dr hab. med. Krzysztof Preis, prof. nzw. AMG*

GD AŃSK 2006

# SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI .....</b>	<b>2</b>
<b>WYKAZ SKRÓTÓW .....</b>	<b>3</b>
<b>WSTĘP.....</b>	<b>4</b>
1. Diagnostyka przedurodzeniowa – wprowadzenie .....	4
2. Znaczenie diagnostyki prenatalnej .....	5
3. Podział diagnostyki prenatalnej.....	7
4. Wskazania do inwazyjnej diagnostyki prenatalnej.....	7
5. Metody nieinwazyjne diagnostyki prenatalnej .....	8
1. Badania biochemiczne .....	8
2. Badanie ultrasonograficzne .....	10
3. Inne metody prenatalnej diagnostyki nieinwazyjnej.....	14
6. Inwazyjne metody diagnostyki prenatalnej .....	15
1. Amniopunkcja .....	15
2. Biopsja kosmówki (CVS).....	23
3. Kordocenteza .....	25
4. Fetoskopia.....	27
5. Coelocenteza.....	27
7. Psychologiczne aspekty diagnostyki prenatalnej.....	28
<b>CEL PRACY .....</b>	<b>30</b>
<b>MATERIAŁ I METODY .....</b>	<b>31</b>
<b>WYNIKI.....</b>	<b>36</b>
1. Analiza danych socjologicznych, demograficznych i klinicznych grupy 783 pacjentek, u których wykonano amniopunkcję genetyczną .....	36
2. Analiza sposobu wykonania amniopunkcji genetycznej .....	41
3. Analiza danych otrzymanych z ankiety od pacjentek po amniopunkcji genetycznej .....	42
4. Analiza powikłań w grupie pacjentek po amniopunkcji genetycznej.....	47
5. Analiza pacjentek, które poroniły po amniopunkcji genetycznej.....	49
6. Analiza pacjentek z poronieniem indukowanym po amniopunkcji genetycznej.....	51
7. Analiza pacjentek z nieprawidłowym wynikiem badania cytogenetycznego.....	51
8. Ocena zależności wystąpienia poronienia po amniopunkcji od poszczególnych czynników.....	54
9. Porównanie grupy pacjentek po amniopunkcji wczesnej i późnej .....	56
10. Ocena wpływu nakłucia łożyska podczas amniopunkcji na wystąpienie powikłań po zabiegu.....	59
11. Porównanie grupy pacjentek poniżej 34. roku życia i w wieku 35 lat i starszych, u których wykonano amniopunkcję genetyczną .....	59
12. Porównanie grupy pacjentek po amniopunkcji z grupą kontrolną.....	64
<b>DYSKUSJA.....</b>	<b>72</b>
<b>WNIOSKI .....</b>	<b>86</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>87</b>
<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>92</b>
<b>ZAŁĄCZNIKI</b>	
NR 1 .....	112
NR 2 .....	115
NR 3 .....	118

## WYKAZ SKRÓTÓW

ap - amniopunkcja

ARDS (acute respiratory distress syndrome) - zespół ostrej niewydolności oddechowej

ASD (atrial septal defekt) - ubytek przegrody międzyprzedsionkowej serca

CVS (chorionic villus sampling) - biopsja trofoblastu

DIC (disseminated intravascular coagulation) – rozsiane wewnątrznaczyniowe wykrzepianie

GDM (gestational diabetes mellitus) - cukrzyca ciężarnych

HA (hypertensio arterialis) - nadciśnienie tętnicze

IUGR (intrauterine fetal growth restriction) - wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu

NB (nasal bone) - kość nosowa

NT (nuchal translucency) - przezierność karkowa

OUN - ośrodkowy układ nerwowy

PIH (pregnancy induced hypertension) - nadciśnienie indukowane ciążą

PROM (premature rupture of membranes) - przedwczesne pęknięcie błon płodowych

rż. - rok życia

t.c. - tydzień ciąży

vs - versus

VSD (ventricular septal defekt) - ubytek przegrody międzykomorowej serca

NS – różnica statystycznie nieznamienista

IS – różnica statystycznie znamienista

NM - test niemiernodajny statystycznie

# WSTĘP

## 1. Diagnostyka przedurodzeniowa – wprowadzenie

Ocenia się, że około 0,7% noworodków rodzi się z mnogimi wadami rozwojowymi, 3% - z poważnymi izolowanymi wadami rozwojowymi, 14% - z izolowanymi małymi wadami wrodzonymi. W przypadku wad mnogich oraz dużych wad rozwojowych ich częstość w ciąży jest większa, ale część płodów obarczonych wadami ulega samoistnemu poronieniu [105].

Wśród wad rozwojowych o znanej etiologii około 6,5% jest spowodowanych aberracjami chromosomowymi [51, 119, 180]. Szacuje się, iż od 0,6% do 1% noworodków obarczonych jest aberracjami chromosomowymi. W pierwszym trymestrze ciąży aberracje chromosomowe stanowią około 50-60% przyczyn samoistnych poronień [180].

Aberracje chromosomowe są przyczyną od 5,6% do 11,5% martwych urodzeń i śmierci noworodków oraz od 10 do 15% nieprawidłowości u dzieci żywo urodzonych, a także ponad 60% różnych zespołów charakteryzujących się opóźnieniem rozwoju i zaburzeniami anatomicznymi [214].

Najczęściej występującą aberracją chromosomową jest trisomia 21 chromosomu (zespół Downa), która występuje ze średnią częstością raz na 600-700 żywych urodzeń. Trisomia 18 chromosomu (zespół Edwardsa) występuje raz na 3000 żywych urodzeń, ale aż 95% płodów obumiera wewnątrzmacicznie. Zespół Patau (trisomia 13 chromosomu) występuje raz na 5000 żywo urodzonych noworodków. Triploidia (kariotyp 69,XXX lub 69,XXY), której częstość jest stosunkowo wysoka i wynosi 2% ciąż (częstość dla I trymestru) jest wadą letalną [183].

Ocenia się, że w ogólnej populacji od 2% do 3% noworodków żywo urodzonych rozpoznawana jest przynajmniej jedna wada wrodzona [51, 195]. Aberracje chromosomowe, wynikające z nieprawidłowego podziału komórki na drodze gametogenezy lub we wczesnych stadiach rozwoju, występują z częstością około 1 na 200 żywych urodzeń. W ocenie cytogenetycznej ciąż przed terminem porodu obserwowana jest ścisła zależność – im wcześniej wykonane badania, tym wyższy odsetek nieprawidłowych kariotypów [51, 183, 195]. Spowodowane jest to większą częstością poronień i wewnątrzmacicznych obumarć płodów

o nieprawidłowym kariotypie. Według Sen i wsp. w badaniach cytogenetycznych materiału z poronień przed 7. tygodniem ciąży odsetek aberracji chromosomowych sięga 75%, a pomiędzy 7. a 10. tygodniem ciąży - 65,6%. Aberracje chromosomowe w poronionych ciążach znacząco częściej występowały u kobiet powyżej 35. roku życia [180].

Najczęściej występującymi wadami rozwojowymi są wady: serca – od 5,2 do 8 na 1000 żywych urodzeń, układu moczowego – od 2,6 do 6,5 na 1000 oraz ośrodkowego układu nerwowego – od 1,2 do 5,3 na 1000 [51, 71]. Niższa częstość występowania wad u dzieci żywo urodzonych w niektórych ośrodkach wynika zazwyczaj z większego odsetka indukowanych poronień po rozpoznaniu wady. Częstość występowania wad pozostałych układów i narządów jest stosunkowo mała, ale równie istotna ze względu na ich znaczenie dla zdolności przeżycia i prawidłowego rozwoju dziecka [72, 175].

Wady płodu, często zdeterminowane genetycznie, są przyczyną ponad 25% wszystkich zgonów w okresie noworodkowym i niemowlęcym oraz zwiększonej umieralności i zachorowalności w dzieciństwie, a także w okresie dojrzałości płciowej [128].

Badania prenatalne mogą mieć charakter badań przesiewowych, które obejmują populacje wszystkich ciężarnych lub wykonywanych na życzenie każdej pacjentki. Do tego typu badań zaliczamy rutynową ocenę ultrasonograficzną płodu oraz nieinwazyjne badania biochemiczne wykonywane z surowicy krwi ciężarnej.

Postęp w zakresie ultrasonografii daje możliwość coraz wcześniejszej i bardziej dokładnej oceny fenotypu płodu pod kątem anomalii rozwojowych. W praktyce klinicznej pojawiło się w ostatnich latach pojęcie „USG genetycznego”, którego zakres, poprzez poszukiwanie markerów aberracji chromosomowych, znacznie poszerza możliwości badań przesiewowych.

## **2. Znaczenie diagnostyki prenatalnej**

Diagnostyka prenatalna wad rozwojowych i chorób uwarunkowanych genetycznie obejmuje badania mające na celu wykrycie patologii płodu. Stanowi również coraz częściej wstęp do terapii płodu [163].

Diagnostyka prenatalna ma charakter profilaktyki wtórnej. W wielu przypadkach wczesne wykrycie nieprawidłowości daje możliwość objawowego leczenia płodu: bezpośredniego (inwazyjnego) lub też pośredniego poprzez leczenie

matki, czy też odpowiedniego monitorowania ciąży i przygotowania pod kątem wczesnej interwencji po urodzeniu dziecka.

Jeżeli rozpoznawana jest wada uważana za letalną w 100%, na przykład anencefalia czy triploidia, rodzice mogą podjąć decyzje o wcześniejszym ukończeniu ciąży (terminacji ciąży), dzięki czemu pacjentka unika możliwych powikłań związanych z dalszym trwaniem ciąży i porodem oraz traumatycznych przeżyć związanych z niespodziewanym urodzeniem dziecka z wadą wrodzoną, powodującą zgon bezpośrednio po porodzie [3].

Potwierdzenie prawidłowego kariotypu płodu powoduje, że przyszli rodzice decydują się na kontynuowanie ciąży. Kiedy stwierdzamy wady rozwojowe i prawidłowy kariotyp płodu, możemy podjąć leczenie zabiegowe (np. drenaż pęcherza moczowego przy podpęcherzowej przeszkodzie w odpływie moczu, wszczepienie „shuntu” komorowo-owodniowego z zastawką komorową w przypadku wodogłowia u płodu itp.) i wybrać właściwą dla danej sytuacji drogę porodu, np. cięcie cesarskie, jeśli taka droga porodu daje dziecku szanse na lepszy rozwój [182].

Ogromny postęp, jaki dokonał się w ultrasonografii oraz rozwój metod diagnostycznych w zakresie badań biochemicznych, immunologii, immunogenetyki, cytogenetyki oraz biologii molekularnej, pozwala wykryć wiele nieprawidłowości rozwojowych i rozpoznać choroby uwarunkowane genetycznie u płodu. Współczesne metody cytogenetyki molekularnej oraz badań genomowego DNA umożliwiają wykrycie aberracji chromosomowych lub mutacji genów w komórkach we wczesnych etapach rozwoju zarodka [105].

Szereg jednostek chorobowych i wad rozwojowych pozostaje jednak nadal poza zasięgiem badań diagnostycznych. Problem pozostaje również w kwestii etyki i zagadnień prawnych związanych z diagnostyką prenatalną.

Nieudzielenie pacjentce informacji o diagnostyce prenatalnej, zarówno nieinwazyjnej jak i inwazyjnej, jest błędem w sztuce lekarskiej. Z kolei przeprowadzenie badań bez zapewnienia możliwości terminacji ciąży w przypadkach uzasadnionych jest nadużyciem w stosunku do rodziny, która została objęta taką diagnostyką. Prawem rodziny jest natomiast zrezygnowanie z diagnostyki prenatalnej na przykład ze względów religijnych [105].

Wiedza o badaniach prenatalnych oraz świadomość społeczna na ten temat jest nadal niewystarczająca. Przyjmuje się, że tylko około 10% rodziców z grupy ryzyka trafia do poradni genetycznych [134].

### **3. Podział diagnostyki prenatalnej**

W zakresie diagnostyki prenatalnej wyróżniamy:

#### 1. Metody nieinwazyjne:

- badanie ultrasonograficzne (w tym tzw. „USG genetyczne”)
- badania biochemiczne w surowicy krwi matki (test „I trymestru”, test „potrójny”, „poczwórny”, test „zintegrowany”, test „skumulowany”),
- izolowanie komórek płodowych (erytrocytów jądrzastych) z krwi ciężarnej,
- izolacja komórek płodowych ze śluzu szyjkowego z kanału szyjki macicy,
- obecność wolnego DNA (fDNA) pochodzenia płodowego w surowicy krwi.

#### 2. Metody inwazyjne:

- coelocenteza
- biopsja trofoblastu (CVS)
- amniopunkcja
- kordocenteza
- pobieranie materiału diagnostycznego płodu drogą biopsji
- fetoskopia

### **4. Wskazania do inwazyjnej diagnostyki prenatalnej**

Wskazania do diagnostyki prenatalnej obejmują:

1. Wiek ciężarnej powyżej 34. roku życia.
2. Wiek ojca powyżej 55. roku życia.
3. Nosicielstwo przez jedno lub oboje rodziców zrównoważonych translokacji chromosomowych, fuzji centrycznych, niektórych typów kariotypów mozaikowych.
4. Posiadanie przez rodziców dziecka z aberracją chromosomową.
5. Podwyższone ryzyko wystąpienia u płodu chorób monogenowych dziedziczących się autosomalnie dominująco lub recesywnie, np.: fenyloketonurii, mukowiscydozy, hemoglobinopatii.

6. Nosicielstwo choroby sprzężonej z chromosomem X u matki lub autosomalnego recesywnego genu u obojga rodziców.
7. Podwyższone ryzyko wystąpienia lub powtórzenia się wad rozwojowych ośrodkowego układu nerwowego.
8. Podwyższone ryzyko wystąpienia lub powtórzenia się u kolejnego dziecka wybranych typów wad rozwojowych.
9. Przewlekłą chorobę matki lub charakter stosowanego leczenia podczas tej choroby (na przykład niektóre leki przeciwpadaczkowe).
10. Podwyższone ryzyko wystąpienia u płodu chorób metabolicznych, np.: zaburzenia przemiany lipidowej (choroba Tay-Sachsa, Nieman-Picka), mukopolisacharydozy (choroba Hurlera), zaburzenia przemiany glikogenu, aminoacydurie, galaktozemie, zaburzenia przemiany purynowej (zespół Lesch-Nyhana).
11. Wskazania psychologiczne i silny lęk przed urodzeniem chorego dziecka.
12. Nieprawidłowy wynik testów nieinwazyjnych (testu PAPP-A, testu „zintegrowanego”, testu „potrójnego”, testu „poczwórnego”, testu „skumulowanego”).
13. Nieprawidłowości anatomiczne u płodu stwierdzone w rutynowym badaniu USG.

## **5. Metody nieinwazyjne diagnostyki prenatalnej**

### **1. Badania biochemiczne**

Badania biochemiczne opierają się na założeniu, iż nieprawidłowy rozwój płodu wiąże się z obniżeniem lub podwyższeniem określonych markerów w surowicy kobiety ciężarnej. W wielu krajach badania te są wykorzystywane jako badania przesiewowe.

W zaproponowanym przez Walda i wsp. w 1988 roku teście potrójnym wykonywanym między 14. a 21. tygodniem ciąży, używane są trzy oznaczenia: alfafetoproteiny (AFP), ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) oraz nieskoniugowanego wolnego estriolu ( $uE_3$ ) [208]. Test polega na połączeniu ryzyka wynikającego w wieku matki z oznaczeniami biochemicznymi.

Uzyskane wyniki badań biochemicznych testu potrójnego, po skorygowaniu w zależności od masy ciała, ewentualnego współistnienia cukrzycy, nadciśnienia, krwawienia z dróg rodnych oraz po uwzględnieniu wieku ciężarnej, pozwalają



obliczyć ryzyko wystąpienia aberracji chromosomowych (trisomii 13, 18, 21 chromosomu) i wady ośrodkowego układu nerwowego [195]. Jeżeli uzyskany wynik wskazuje na ryzyko większe niż uznawane za graniczne, rozważane jest wykonanie badania cytogenetycznego płodu [208].

W teście I trymestru oznacza się pomiędzy 8<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> tygodniem ciąży stężenie wolnej podjednostki  $\beta$ -hCG (free  $\beta$ -hCG) oraz osoczowego białka ciążowego A (PAPP-A - pregnancy associated plasma protein A) [29, 30].

Test potrójny uwzględnia dodatkowo ryzyko wystąpienia otwartych wad ośrodkowego układu nerwowego oraz powłok jamy brzusznej (tzw. wad dysraficznych). Z tego względu w wielu ośrodkach zaleca się łączenie testu I trymestru z oznaczeniem podczas badania ultrasonograficznego między 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> tygodniem ciąży przezierności karkowej (NT) (oraz długości kości nosowej - NB) z wartościami alfafetoproteiny i wolnego estriolu oznaczonymi w II trymestrze. Jest to wówczas tzw. test zintegrowany, który pozwala na wykrycie około 90% przypadków trisomii chromosomu 21, przy 5,4% odsetku wyników fałszywie dodatnich [19, 126, 129, 144, 191, 210].

Wielu badaczy zwraca uwagę na potrzebę łączenia różnych metod diagnostycznych. Pozwala to na osiągnięcie lepszych parametrów dla badań przesiewowych w porównaniu z tymi, które uzyskuje się dla każdego z testów osobno [184]. W niektórych ośrodkach wykonuje się również testy tzw. skumulowane. Jest to test I trymestru połączony z wartością NT lub test II trymestru i wartość NT.

Wald i wsp. do testu potrójnego dodali inhibinę A tworząc tzw. test poczwórny, który pozwolił na wykrycie ryzyka wystąpienia 81% ciąż z aberracjami chromosomowymi, przy poziomie 7% wyników fałszywie dodatnich [209]. Przy połączeniu testu I trymestru i testu poczwórnego współczynnik wykrywalności aberracji chromosomowych wynosi około 90% przy odsetku 5% wyników fałszywie dodatnich [12, 140]. Oznaczanie inhibiny A nie znalazło jednak szerszego zastosowania w diagnostyce prenatalnej, ponieważ odsetek wykrywania trisomii nieznacznie się poprawił, natomiast znacznie wzrósł koszt badania.

Niektórzy proponowali włączenie do diagnostyki prenatalnej I i II trymestru hiperglikozyłowanej hCG (HhCG) zamiast wolnej podjednostki  $\beta$ -hCG lub hCG uzyskując wykrycie aberracji chromosomowych w 75-83% przy 5% wyników fałszywie dodatnich [150, 151, 192].

W przypadku uzyskania wyniku badania biochemicznego wskazującego, iż ryzyko wystąpienia trisomii chromosomu 13, 18, 21 jest wyższe niż uznawane za graniczne, niezbędne jest rozważenie wykonania diagnostyki inwazyjnej. Zwykle za ryzyko graniczne przyjmuje się wartość 1:250.

## **2. Badanie ultrasonograficzne**

Wysiłki mające na celu wzrost wykrywalności wszelkiego rodzaju zaburzeń w budowie płodu skierowały uwagę wielu badaczy na szybko rozwijającą się w ciągu ostatnich lat diagnostykę ultrasonograficzną [83]. Wprowadzone ponad 30 lat temu badanie USG początkowo służyło do oznaczenia położenia, akcji serca, biometrii płodu. Rozwój techniczny i związane z nim udoskonalenia w kolejnych generacjach aparatów ultrasonograficznych, stworzenie głowicy przezpochwowej i powszechne uznanie tego badania, jako metody bezpiecznej zaowocowały powstaniem licznych prac opisujących zarówno prawidłową anatomię płodu jak też obecność nieprawidłowości w jego rozwoju zarówno w I, jak i w II trymestrze ciąży [14, 83, 84, 128, 187].

Badania ultrasonograficzne wykonywane w określonych tygodniach ciąży pozwalają rozpoznać lub postawić podejrzenie obecności wielu wad rozwojowych. W latach osiemdziesiątych zaczęto zauważać istnienie odmiennych obrazów ultrasonograficznych u płodów z aberracjami chromosomowymi. Stwierdzono korelację pewnych nieprawidłowości strukturalnych płodu z nieprawidłowym kariotypem [195].

W latach dziewięćdziesiątych wprowadzono badania przesiewowe oparte na pomiarze przezierności karkowej u płodu między 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> tygodniem ciąży, co pozwoliło zidentyfikować 75% przypadków trisomii chromosomu 21 [141, 142, 144, 145, 152, 187, 188].

Cicero i wsp. [47] wykazali w 2001 roku, że u około 60-70% płodów z trisomią chromosomu 21 nie jest widoczna kość nosowa podczas badania ultrasonograficznego między 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> tygodniem ciąży. Pozwoliło to zwiększyć współczynnik wykrywalności badania ultrasonograficznego i biochemicznego z surowicy ciężarnej do około 95% [46, 139, 140]. Dodatkowo u 25% płodów z zespołem Downa stwierdza się podczas badania USG w I trymestrze ciąży skróconą kość szczękową, u 80% nieprawidłowy przepływ krwi w przewodzie żylnym [26, 48, 131].

W 2003 roku Nicolaides podał zestawienie metod diagnostyki nieinwazyjnej w wykryciu trisomii chromosomu 21 przy odsetku wyników fałszywie dodatnich na poziomie 5% [140]. W niektórych metodach Nicolaides przedstawił drugą wartość współczynnika wykrywalności dla innego odsetka wyników fałszywie dodatnich (wartości w nawiasach) (Tab.1).

Tabela 1. Wykrycie trisomii chromosomu 21 [140].

Metody skriningu	Współczynnik wykrywalności %	Odsetek wyników fałszywie dodatnich %
wiek ciężarnej	30 ( <i>albo</i> 50)	5 ( <i>albo</i> 15)
wiek ciężarnej + free $\beta$ -hCG+ PAPP-A 11-14 t.c.	60	5
wiek ciężarnej +NT 11-14 t.c.	75 ( <i>albo</i> 70)	5 ( <i>albo</i> 2)
wiek ciężarnej +NT + NB 11-14 t.c.	90	5
wiek ciężarnej +NT + free $\beta$ -hCG+ PAPP-A 11-14 t.c.	90 ( <i>albo</i> 80)	5 ( <i>albo</i> 2)
wiek ciężarnej +NT + NB+ free $\beta$ -hCG+ PAPP-A 11-14 t.c.	97 ( <i>albo</i> 95)	5 ( <i>albo</i> 2)
wiek ciężarnej + hCG+AFP+uE <sub>3</sub> 15-19 t.c.	60-70	5
usg w 16-23 t.c.	75	10-15

Każde z zaburzeń chromosomalnych wiąże się z charakterystycznym zestawem anomalii, które są możliwe do zdiagnozowania ultrasonograficznie podczas badania między 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> tygodniem ciąży. W trisomii chromosomu 18 występuje: wczesne ograniczenie wzrastania płodu, tendencja do bradykardii, przepuklina pierścienia pępkowego (omphalocele) w 30%, brak kości nosowej w 55%, pojedyncza tętnica pępowinowa w 75%. W trisomii chromosomu 13 u ponad 70% płodów występuje tachykardia, a wczesne ograniczenie wzrastania płodu, megacystis (powiększenie pęcherza moczowego płodu  $\geq 7$  mm w wymiarze podłużnym), holoprosencephalię (zaburzona segmentacja przodomózgowia) lub omphalocele stwierdza się w około 40% przypadków. W zespole Tunera obserwuje

się: tachykardię w około 50%, wczesne ograniczenie wzrastania płodu oraz uznane za patognomiczne dla kariotypu 45,X - torbiele limfatyczne. W triploidii występuje: wczesne asymetryczne ograniczenie wzrastania płodu, bradykardia w 30%, holoprosencephalia, omphalocele lub torbiel tylnego dołu czaszki w około 40% oraz zmiany zaśniadowe w łożysku w około 30% [90, 122, 123, 146, 166, 186]. Mniejszą średnią objętość łożyska stwierdza się w trisomii chromosomu 18 i 13 chromosomu. U 90% płodów z trisomią chromosomu 13 i 18 stwierdza się pulsację w żyłach pępowinowej. Nieprawidłowy przepływ w przewodzie żylnym jest związany z nieprawidłowościami chromosomalnymi, wadami serca i niekorzystnym rokowaniem dla ciąży [146].

Badanie USG II trymestru służy do potwierdzenia prawidłowego rozwoju ciąży i właściwej struktury płodu. Zaleca się wykonanie tego badania pomiędzy ukończonym 18. a 22. tygodniem ciąży. Podstawowym markerem aberracji chromosomowych w tym okresie jest nieprawidłowa budowa serca płodu. Ponadto można już wyróżnić markery, których występowanie pozostaje w większym związku z konkretną aberracją chromosomową. Na tym etapie ciąży można zatem sugerować wystąpienie określonego zaburzenia genetycznego i na podstawie obrazu USG można z pewnym przybliżeniem postawić rokowanie co do losów ciąży [162].

Ryzyko aberracji chromosomowych (trisomii 13, 18, 21 chromosomu) wzrasta wraz z wiekiem ciężarnej, maleje natomiast wraz z zaawansowaniem wieku ciążowego, ponieważ płód z zaburzeniami chromosomalnymi jest obciążony większym ryzykiem wewnątrzmacicznego obumarcia niż płód z prawidłowym kariotypem. Natomiast ryzyko wystąpienia triploidii i zespołu Tunera nie zmienia się z wiekiem matki [140].

Odsetek płodów z trisomią chromosomu 21, które obumierają wewnątrzmacicznie między 12. tygodniem (kiedy najczęściej przeprowadza się diagnostykę prenatalną) a 40. tygodniem ciąży, wynosi ok. 30%, natomiast między 16. (czas wykonania testu potrójnego) a 40. tygodniem ciąży wynosi ok. 20% [190]. W trisomii 13 i 18 chromosomu oraz w zespole Tunera ryzyko obumarcia wewnątrzmacicznego między 12. a 40. tygodniem ciąży wynosi około 80% [189].

Ryzyko wystąpienia innych zaburzeń związanych z chromosomami płciowymi (47,XXX; 47,XXY; 47,XYY) nie wykazuje związku z wiekiem matki i jest niezależne od czasu trwania ciąży, ponieważ nie zwiększają one prawdopodobieństwa wewnątrzmacicznej śmierci płodu [140].

Obecnie działania wielu grup badawczych koncentrują się na poszukiwaniu kolejnych markerów ultrasonograficznych mających na celu zwiększenie czułości skriningu w kierunku zaburzeń chromosomowych. Celem tych wysiłków jest wyodrębnienie z całej populacji ciężarnych tych, u których występuje największe prawdopodobieństwo urodzenia dziecka z zespołem Downa lub inną aberracją chromosomową [146]. A w związku z tym dąży się do ograniczenia grupy pacjentek, u których wskazane jest wykonanie inwazyjnej diagnostyki prenatalnej wiążącej się z ryzykiem poronienia ocenianego na około 0,5-1%.

W badaniu ultrasonograficznym nie ma możliwości rozpoznania wielu schorzeń uwarunkowanych jednogenowo i dziedziczonych zgodnie z prawami Mendla, takich jak postępujący zanik mięśni Duchenne'a, mukopolisacharydozy, hemofilia i inne [195]. W takich przypadkach jedyną metodą prowadzącą do postawienia pewnej diagnozy jest wykonanie badań inwazyjnych u ciężarnych, o których wiadomo, że są nosicielkami genów warunkujących jedną z wyżej wymienionych chorób [182].

Pierwsza metoda skriningu w kierunku trisomii chromosomu 21, która została wprowadzona na początku lat siedemdziesiątych, oparta była na stwierdzonej zależności między ryzykiem wystąpienia zespołu Downa u płodu a wiekiem matki. Wówczas około 5% populacji ciężarnych było powyżej 35. roku życia i w tej grupie - grupie wysokiego ryzyka zalecane było wykonanie amniopunkcji.

Ryzyko populacyjne występowania trisomii chromosomu 21 u ciężarnych powyżej 34. roku życia przekracza ryzyko powikłań wynikających z zastosowania metod diagnostyki prenatalnej.

W ostatnich latach znacząco wzrósł średni wiek kobiet zachodzących w ciążę. Obecnie ta grupa podwyższonego ryzyka w krajach europejskich (ciężarne powyżej 34. roku życia) obejmuje około 15% populacji ciężarnych [140]. W Polsce grupa ta stanowi około 10% populacji ciężarnych [183].

Szacuje się, że tylko około 30% dzieci z zespołem Downa jest rodzonych przez kobiety powyżej 34. roku życia [140]. Pozostałe 70% narodzin dzieci z trisomią chromosomu 21 stwierdza się w populacji rodzących przed 35. rokiem życia [23, 34]. Z tego względu wprowadza się nowe, bardziej efektywne metody badań przesiewowych umożliwiającymi zidentyfikowanie coraz większej liczby płodów z trisomią w grupie niskiego ryzyka (kobiet poniżej 35. roku życia), przy odsetku procedur inwazyjnych na poziomie około 5 % (Tab1.)

### 3. Inne metody prenatalnej diagnostyki nieinwazyjnej

Wśród innych nieinwazyjnych metod uzyskania materiału do oceny kariotypu płodu wyróżniamy ocenę komórek płodowych izolowanych z krążenia matczynego. Są to najczęściej leukocyty płodu, jądrzaste krwinki czerwone lub komórki trofoblastu. W krwi ciężarnej około  $10^3$ - $10^7$  komórek jądrzastych jest pochodzenia płodowego. Odsetek ten może być zwiększony poprzez wykorzystanie takich metod jak MACS (magnetic cell sorting) - separacja magnetyczna albo FACS (fluorescent activated cell sorting) - cytofluorometria przepływowa z wykorzystaniem przeciwciał przeciwko hemoglobinie [44]. Dzięki wykorzystaniu specyficznych sond dla określonych chromosomów i techniki FISH (fluorescent in situ hybridisation) można zidentyfikować określone aberracje chromosomowe i ocenić komórki płodowe w kierunku chorób monogenowych [99, 100, 101, 170].

Analiza komórek płodowych w krwi matki jest niestety zbyt pracochłonna i kosztowna, aby mogła się stać w obecnej chwili rutynowo stosowaną metodą nieinwazyjnej diagnostyki prenatalnej. Sądzi się, że ocena komórek płodowych izolowanych z krwi matki będzie pełniła rolę badania uzupełniającego w rozszerzającej się gamie metod diagnostyki prenatalnej.

Kolejną nieinwazyjną metodą diagnostyki prenatalnej, jaką jest izolacja komórek płodowych ze śluzu szyjkowego, nie znalazła jak dotąd szerszego zastosowania [35, 49, 149].

W ostatnich latach coraz większe zainteresowanie wzbudza obecność wolnego DNA (fDNA) pochodzenia płodowego w surowicy krwi ciężarnej i możliwość oznaczania stężenia DNA płodu za pomocą ilościowego PCR. Możliwość wykorzystania fDNA jako kolejnego markera w badaniach przesiewowych w kierunku trisomii chromosomu 21 wymaga jednak dalszych badań [20, 43].

Doskonalenie metod nieinwazyjnych diagnostyki prenatalnej celem określenia ryzyka wystąpienia wad rozwojowych lub chorób uwarunkowanych genetycznie wiąże się ze spadkiem wskazań do badań inwazyjnych, które obarczone są ryzykiem powikłań [105].

## **6. Inwazyjne metody diagnostyki prenatalnej**

### **1. Amniopunkcja**

We współczesnym położnictwie wyróżnia się podział amniopunkcji na:

1. genetyczną - do diagnostyki schorzeń metabolicznych i genetycznych płodu.
2. diagnostyczną - do diagnostyki choroby hemolitycznej, oceny dojrzałości tkanki płucnej płodu, oceny mikrobiologicznej i wirusologicznej płynu owodniowego (np. w przypadku zakażenia toksoplazmą, cytomegalowirusem, parwowirusem B19), do diagnostyki zagrożenia płodu, gdy inne metody badawcze są niedostępne lub nie dostarczają pewnych informacji, np. w przypadku niewyrównanej cukrzycy, niewydolności nerek u ciężarnej.
3. terapeutyczną - np. w przypadku odbarczania ostrego wielowodzia, doowodniowego podawania leków (surfaktantu, tyroksyny, antybiotyków) oraz substancji odżywczych (aminokwasów).

### **Historia amniopunkcji**

Pierwszy opis amniopunkcji pochodzi z 1882 roku i opisuje przypadek jej wykorzystania w ciąży powikłanej wielowodziem [69, 177].

Amniopunkcję wykonano po raz pierwszy dla potrzeb diagnostyki prenatalnej w 1956 roku. Sachs i wsp. określili wówczas płeć płodu na podstawie analizy komórek płynu owodniowego [173]. W ciągu kolejnych lat technika amniopunkcji znalazła szerokie zastosowanie u ciężarnych obarczonych podwyższonym ryzykiem urodzenia dziecka z hemofilią i dystrofią mięśniową typu Duchenne'a [78, 168]. W 1966 roku Steele i Berg opracowali technikę hodowli i analizy chromosomowej komórek płynu owodniowego. Powyższe opracowanie umożliwiło szybki rozwój technik cytogenetycznych stosowanych w diagnostyce prenatalnej [193].

Po raz pierwszy opisano przypadek rozpoznania „in utero” zespołu Downa w 1968 roku [118]. W tym okresie pojawiły się również pierwsze publikacje dotyczące zastosowania amniopunkcji w diagnostyce wrodzonych zaburzeń metabolizmu.

Amniopunkcję zastosowano również celem analizy biochemicznej płynu owodniowego. Istotnym etapem rozwoju badań biochemicznych płynu owodniowego w diagnostyce prenatalnej było stwierdzenie zależności pomiędzy poziomem alfa-fetoproteiny w płynie owodniowym a występowaniem wad płodu

(ośrodkowego układu nerwowego, powłok jamy brzusznej), co daje dodatkową korzyść nad innymi metodami diagnostyki inwazyjnej [182].

W Polsce amniopunkcję ze wskazań genetycznych wprowadzono w roku 1975 [155, 223]. W Gdańsku rutynowo zaczęto wykonywać zabieg amniopunkcji genetycznej w II Klinice Położnictwa i Ginekologii Akademii Medycznej od lutego 1996 roku.

### **Technika amniopunkcji**

Amniopunkcja polega na nadłonowym nakłuciu powłok jamy brzusznej, a następnie przedniej ściany macicy i pobraniu z jamy macicy płynu owodniowego pod stałą kontrolą ultrasonograficzną. Nakłucie wykonuje się igłą punkcyjną o długości 12-15 cm i średnicy 0,89-0,71 mm (kaliber 20-22 Gauge). Przed zabiegiem wskazane jest opróżnienia pęcherza moczowego przez ciężarną. Wklucie wykonuje się pod kontrolą ultrasonograficzną położenia igły z „wolnej ręki” albo używając prowadnicy. Podczas jednej amniopunkcji można tylko dwukrotnie nakłuć mięsień macicy. Jeżeli nie uda się pobrać płynu owodniowego, zabieg należy powtórzyć za 7 dni.

Lokalizacja największego zbiornika płynu owodniowego, dokładny wybór miejsca wklucia, jego głębokości, określenie kierunku prowadzenia igły punkcyjnej i jej stosunku do części ciała płodu oraz ciągła obserwacja końca igły na monitorze umożliwiają pobranie płynu owodniowego bez większych trudności i przy minimalnym ryzyku powikłań. Po wkluciu igły w żądane miejsce jamy owodniowej usuwa się zabezpieczenie światła igły (mandryn), a następnie powoli aspiruje około 15 ml płynu owodniowego [197].

Płyn owodniowy jest barwy słomkowej, bursztynowej. W przypadku cech świeżego krwawienia z macicy staje się krwisty, a w przypadku wcześniej wynaczynionej krwi - brunatny. Kolor zielonkawy płynu owodniowego jest wykładnikiem przebytego zakażenia.

Pobrany płyn owodniowy zawiera zarówno komórki pochodzenia płodowego - amniocyty, jak i pochodzące z błon płodowych oraz trofoblastu, które są hodowane w celu określenia kariotypu płodu.

Początkowo nakłuwano worek owodniowy poprzez przednie lub tylne sklepienie pochwy (droga przezpochwowa) lub kanał szyjki (droga przeszzyjkowa). Punkcje przez sklepienie pochwy obarczone były znacznym odsetkiem infekcji



wewnątrzmacicznych, natomiast amniopunkcje przeszzyjkowe wiązały się z częstym pęknięciem błon płodowych. Płyn owodniowy można pobierać poprzez amniopunkcję przeszzyjkową przed i podczas porodu do celów badawczych. Gdy od wyników badania uzależnione jest dalsze postępowanie zachowawcze lub czynna interwencja, wskazane jest wykonanie amniopunkcji przezbrzusnej ze względu na niższe ryzyko wystąpienia po zabiegu czynności skurczowej mięśnia macicy jak i wystąpienia zakażenia wstępującego [197].

W latach siedemdziesiątych nakłucie przezbrzusne nie było wykonywane pod kontrolą ultrasonografu, tylko "na ślepo", co związane było ze znacznym odsetkiem powikłań. Zabieg często kończył się trudnościami w uzyskaniu płynu owodniowego - tzw. „suche nakłucia” związane z faktem napięcia a nie przebicia błon płodowych. Często również wykonywano wielokrotne nakłucia w wyniku zbyt małej głębokości wkłucia, co powodowało dokonanie zaaspirowania na wysokości mięśnia macicy [16, 197]. Opisywane są również przypadki uszkodzenia płodu łącznie ze spowodowaniem tamponady serca płodu w wyniku nakłucia jego klatki piersiowej i worka osierdziowego [18, 73, 99]. Możliwość oceny położenia końca igły na monitorze ultrasonografu prawie zupełnie wyeliminowała ten rodzaj powikłań.

W kolejnych latach w trakcie badania ultrasonograficznego metodą prezentacji B lub „compound scan” oznaczano na brzuchu ciężarnej miejsce wkłucia do wolnej kieszonki płynu owodniowego. Natomiast samo nakłucie wykonywano w różnym odstępie czasu po badaniu USG (do 2 dni). Powodowało to wysoki odsetek powikłań po amniopunkcji [183].

Wprowadzenie we wczesnych latach osiemdziesiątych amniopunkcji wykonywanej pod stałą kontrolą ultrasonograficzną znacznie zmniejszyło częstość występowania powikłań. Obecnie przez każdym zabiegiem wykonuje się badanie ultrasonograficzne w celu oceny: wieku ciążowego, budowy i położenia płodu, ilości płynu owodniowego, lokalizacji kosmówki, grubości powłok brzusznych oraz grubości i ciągłości ściany macicy, a także ewentualnej obecności krwiaka pozałożyskowego. Dzięki ultrasonografii w trakcie zabiegu posiadamy kontrolę wzrokową podczas nakłucia a także kontrolę stanu płodu i miejsca wkłucia po punkcji [197].

W trakcie wczesnej amniopunkcji pobiera się ilość płynu owodniowego odpowiadającą liczbowo w mililitrach ukończonym tygodniom ciąży – metoda Hansona [91].

Najwcześniej amniopunkcję powinno się wykonywać w 12. tygodniu ciąży ze względu na liczbę żywych komórek w płynie owodniowym i ilość płynu, którą można uzyskać (pobiera się maksymalnie 1/10 całkowitej jego objętości). We wcześniejszym okresie ciąży trudności techniczne sprawia przejście igłą przez błony płodowe, ponieważ ich napięcie jest stosunkowo niewielkie, owodnia zaś nie przylega jeszcze ściśle do kosmówki. W efekcie tego ryzyko nieskutecznego przejścia przez błony i sączenia płynu owodniowego po zabiegu jest większe niż po amniopunkcji późnej [158].

Uzyskanie wyniku badania cytogenetycznego możliwe jest po ok. 2-3 tygodniach przy rutynowo stosowanych metodach hodowli komórek. Czas ten może ulec istotnemu skróceniu przy zastosowaniu technik cytogenetyki molekularnej w badaniu jąder komórek płynu owodniowego w okresie interfazy (niepoddanych hodowli komórkowej) dzięki metodzie FISH (FISH- fluorescencyjna hybrydyzacja in situ z zastosowaniem odpowiednio dobranych sond molekularnych) [218]. W ten sposób możliwe jest wykluczenie aneuploidii z równoczesnym zastosowaniem sond molekularnych specyficznych dla wielu chromosomów.

Diagnostyka w kierunku aberracji strukturalnych (powstałych de novo lub występujących u rodziców nosicieli), identyfikacji chromosomów markerowych, analizy kariotypów mozaikowych wymaga jednak hodowli komórkowych i analizy chromosomów pre- lub metafazy [105]. Hodowle komórek z płynu owodniowego (znacznie rzadziej niż komórki niehodowane) wykorzystywane są również do bezpośrednich badań enzymatycznych w przypadku ryzyka wystąpienia chorób metabolicznych.

### **Czas wykonywania amniopunkcji**

W pierwszej połowie ciąży amniopunkcje wykonywane są głównie ze wskazań genetycznych:

1. między 11. a 15. tygodniem ciąży - amniopunkcja wczesna
2. między 16. a 18. tygodniem ciąży - amniopunkcja późna

W drugiej połowie ciąży (II i III trymestr) - po 18. tygodniu wykonywane są amniopunkcje diagnostyczne i terapeutyczne.

Niektórzy z autorów dokonują podziału na amniopunkcję: wczesną (EA) – wykonywaną między 11<sup>+0</sup> - 12<sup>+6</sup> tygodniem ciąży, wczesną amniopunkcję II trymestru (EMA) wykonywaną między 13<sup>+0</sup> - 14<sup>+6</sup> i amniopunkcję II trymestru (MA) wykonywaną między 15<sup>+0</sup> - 19<sup>+6</sup> tygodniem ciąży.

### **Amniopunkcja wczesna**

W latach osiemdziesiątych pojawiły się publikacje opisujące wykonanie zabiegu amniopunkcji między 77. a 105. dniem ciąży (11<sup>+0</sup> a 14<sup>+6</sup> tygodniem ciąży), tzw. amniopunkcje wczesne. Granica 15. tygodni została uznana za górną granicę wieku ciąży dla określenia amniopunkcji wczesnej. Dolna granica wieku nie została dokładnie sprecyzowana. Benacerraf i wsp., Penso i wsp. proponowali nawet wykonanie badania około 10. tygodnia ciąży [17, 156].

W 1987 roku Hanson i wsp. opublikowali pierwsze doniesienie na temat większej liczby wykonanych zabiegów wczesnej amniopunkcji, wskazujące, że amniopunkcja może być wykonywana z powodzeniem w I trymestrze ciąży, między 12. a 14. tygodniem ciąży [94]. W kolejnym dużym badaniu z 1990 roku Elejalde i wsp. opisali 615 wczesnych amniopunkcji wykonanych między 9. a 16. tygodniem ciąży [69].

W Polsce jako pierwsza Pawłowska i wsp. w 1991 wskazali, że wczesna amniopunkcja może być wykonana przed 16. tygodniem ciąży [155] a ryzyko powikłań jest porównywalne do ryzyka po późnej amniopunkcji. Inne ośrodki potwierdziły te obserwacje [115, 116, 118].

Zaletą wczesnej amniopunkcji jest niewątpliwie fakt, iż już w 13. – 15. tygodniu ciąży otrzymuje się wynik badania cytogenetycznego.

Ryzyko poronienia po amniopunkcji wczesnej waha się od 0,3% do 2,5% i zależy od ośrodka, w którym jest wykonywany zabieg. W skrajnych przypadkach podawane jest ryzyko rzędu 5,9%, ale średnio wynosi ok. 0,5-1% [33, 41, 50, 54, 92, 93, 142, 156, 174, 194, 215, 216]. Częstszego występowania poronień po wczesnej amniopunkcji nie potwierdziły badania Eiben i wsp. Na podstawie 8000 wykonanych wczesnych amniopunkcji stwierdzili odsetek poronień na poziomie 0,43% [63]. W piśmiennictwie polskim ryzyko poronienia po wczesnej amniopunkcji szacowane jest na poziomie od 0,3% do 1% [116, 117, 134, 155].

Po amniopunkcji wczesnej opisywano częstsze występowanie stopy szpotawej u płodu niż po amniopunkcji klasycznej (1,3% vs 0,1%) oraz częstsze pęknięcie błon płodowych (3,5-3,9 % vs 1,3-1,7%) [41].

Przyczyną zwiększenia ryzyka sączenia płynu owodniowego w przypadku wykonania wczesnej amniopunkcji może być niedokonane zespolenie owodni z trofoblastem, które ma miejsce około 14. tygodnia ciąży. Później ryzyko sączenia płynu owodniowego jest znacznie mniejsze.

W badaniu Nicolaidesa i wsp. z roku 1994 wykazano występowanie wad kończyn płodu w 1,63% po amniopunkcji wykonanej między 10. a 13. tygodniem ciąży [142]. Z tego względu Nicolaides i wsp. zalecili wykonanie amniopunkcji nie wcześniej niż przed końcem 14. tygodnia [142, 143].

Przeprowadzone w 1998 roku badanie The Canadian Early and Midtrimester Amniocentesis Trial (CEMAT) wykazały również, iż po wczesnej amniopunkcji istnieje większe ryzyko niepowodzenia zabiegu i hodowli komórek w porównaniu do amniopunkcji późnej (1,7% vs 0,2%) [41].

Liczba komórek w płynie owodniowym rośnie gwałtownie w pierwszym trymestrze ciąży od kilku tysięcy w 1 mililitrze w 9. tygodniu ciąży do setek tysięcy w 1 mililitrze w 14. tygodniu ciąży. Znacząca zmiana w liczbie tych komórek następuje w 12. tygodniu ciąży. Rozwój metod hodowli komórkowych pozwolił od początku lat dziewięćdziesiątych na bezpieczne i efektywne przeprowadzanie wczesnej amniopunkcji. Obecnie odsetek nieudanych hodowli po wczesnej amniopunkcji jest bardzo niski [115].

Przy braku efektu hodowli statystyczne ryzyko wystąpienia aberracji chromosomowej jest blisko 5-krotnie wyższe i stanowi wskazanie do wykonania powtórnego zabiegu amniopunkcji genetycznej.

### **Powikłania po amniopunkcji**

Trzytygodniowy okres obserwacji jest najczęściej przyjmowanym okresem w piśmiennictwie dla oceny wczesnych następstw po amniopunkcji [134, 194, 223].

Najczęstszymi powikłaniami po amniopunkcji są: wyzwolenie czynności skurczowej mięśnia macicy, poronienie, krwawienie lub plamienie z dróg rodnych, sączenie płynu owodniowego spowodowane przedwczesnym pęknięciem błon płodowych, zespół zakażenia owodni, powstanie krwiaka podkosmówkowego lub oddzielenie się łożyska, transfuzja matczyno-płodowa, bóle podbrzusza. Są to

powikłania wczesne mogące wystąpić w okresie do około trzech tygodni od wykonanego zabiegu.

Sączenie płynu owodniowego po amniopunkcji wykonanej w II trymestrze występuje od 0,2% do 2% przypadków. Częstość ta może być o 1% wyższa niż u kobiet, u których nie wykonano amniopunkcji [200]. W odróżnieniu od samoistnego pęknięcia błon płodowych sączenie płynu owodniowego po zabiegu ma zazwyczaj charakter przemijający i nie wpływa na dalszy przebieg ciąży. Zwykle ustaje w ciągu kilku godzin do kilku dni, gdy zaleci się ciężarnej leżenie [1, 2, 25, 53, 56, 82, 143, 200].

Infekcje wewnątrzmaciczne stwierdza się w 0,1-1,5%. Możliwe jest wystąpienie zakażenia wstępującego zwłaszcza w przypadkach, w których doszło do przewlekłego sączenia płynu owodniowego [69, 159, 201, 219].

Wstrząs septyczny u ciężarnej po amniopunkcji może się rozwinąć w 0,03-0,19% przypadków [11, 76, 88, 89, 160, 202, 219]. W literaturze opisywane są pojedyncze zgony ciężarnych po amniopunkcji z powodu zakażenia bakterią *Escherichia coli* i rozwoju wielonarządowej niewydolności, ostrej niewydolności nerek, DIC, ARDS [11, 68, 203].

Krawienie, plamienie z dróg rodnych występuje około w 0,2%-1,1% przypadków po amniopunkcji [33, 138, 157].

Skurcze mięśnia macicy, pobołowanie podbrzusza występują u około 0,2-10,3% ciężarnych, u których wykonano zabieg [41, 134, 156].

Szacunkowe ryzyko utarty ciąży w ciągu 2-3 tygodni po wykonanej amniopunkcji średnio wynosi od 0,2-1% [33, 41, 42, 63, 108, 138, 143, 171, 223]. Jedyne dotąd przeprowadzone badanie randomizowane, w którym ryzyko powikłań związanych z amniopunkcją genetyczną porównano z grupą kontrolną wskazuje, że ryzyko poronienia samoistnego amniopunkcji jest o 1% wyższe niż w grupie pacjentek, u których nie wykonano zabiegu (1,7% vs 0,7%) [200].

Wkłucie przez łożysko podczas pobrania płynu owodniowego wskazywane było w wielu publikacjach jako czynnik zwiększający ryzyko poronienia [80, 114, 159, 200], podczas gdy w innych ośrodkach nie zauważono korelacji między przejściem igły przez łożysko a utratą ciąży [55, 91]. Podawano za to niższe ryzyko sączenia płynu owodniowego po wkłuciu wykonanym przez łożysko [80, 109, 110].

Kolejnym powikłaniem po amniopunkcji jest immunizacja w układzie Rh. Podczas amniopunkcji, która jest wykonywana w II trymestrze, w 2-3 % przypadków

może dojść do krwawienia płodowo-matczynego powyżej 0,1 ml. Może to doprowadzić do immunizacji w układzie Rh w 1,4-3,4% ciąży, w których istnieje ugrupowanie konfliktowe. Z tego względu u wszystkich niezimmunizowanych pacjentek Rh(D) ujemnych zaleca się profilaktyczne podanie 300µg immunoglobuliny anti-Rh(D) po amniopunkcji [28, 81, 136, 198].

### **Powikłania okołoporodowe**

W grupie pacjentek, u których wykonano amniopunkcję, nie stwierdzono częstszego występowania powikłań okołoporodowych, takich jak: nadciśnienie indukowane ciążą, przedwczesne oddzielanie łożyska, poród przedwczesny. Nie zaobserwowano również częstszego występowania powikłań podczas trwania ciąży jak i podczas przebiegu porodu [9, 53, 67, 200, 205].

### **Wady wrodzone u noworodków**

Tabor i wsp. zwrócili uwagę na znamienne częstsze występowanie zespołu zaburzeń oddechowych i wrodzonego zapalenia płuc u noworodków matek po wykonanej amniopunkcji (1,1% vs 0,7%) [200]. Najbardziej prawdopodobny mechanizm tych powikłań wydaje się być związany z efektem, jaki na rozwijające się płuca wywiera nagłe, szybkie zmniejszenie się ilości płynu owodniowego. Z tego względu szybkość pobierania płynu owodniowego i jego objętość jest bardzo istotna [197].

W przypadku amniopunkcji wykonywanej przed 14. tygodniem ciąży stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiej postaci stopy końsko-szpotawej oraz wrodzonego zwichnięcia stawu biodrowego u noworodków [41, 142]. W populacji ogólnej częstość deformacji stóp szacuje się na około 1-3 przypadków na 1000 urodzeń. Po wczesnej amniopunkcji wartość ta zwiększa się do ok. 1,5%. W kanadyjskim badaniu randomizowanym u 15% pacjentek z sączeniem płynu owodniowego po wczesnej amniopunkcji stwierdzono występowanie stopy końsko-szpotawej [41].

Dokładny mechanizm powstawania deformacji stóp w wyniku wczesnie wykonanej amniopunkcji pozostaje niewyjaśniony. Znaczącą rolę odgrywa prawdopodobnie utrzymywanie się przymusowego ułożenia kończyn w wyniku ucisku ścian macicy na płód spowodowane ubytkiem płynu owodniowego.

## **Amniopunkcja w ciąży bliźniaczej.**

Występowanie aberracji chromosomowych i wrodzonych wad rozwojowych w ciąży wielopłodowej jest częstsze w porównaniu z ciążami pojedynczymi [10]. Czynniki, które na to wpływają są: rozwój technik wspomaganego rozwoju, indukcja owulacji oraz wzrost odsetka kobiet rodzących powyżej 35. roku życia.

Wady rozwojowe u bliźniąt występują dwukrotnie częściej w porównaniu z dziećmi z pojedynczych ciąż (2,1% vs 1,1%). Natomiast mniejsze wady rozwojowe występują w ciążach bliźniaczych w 4,1%, a w ciąży pojedynczej w 2,4% [185]. Prawdopodobieństwo, iż u jednego z bliźniąt wystąpi aberracja chromosomowa, jest 1,5 raza wyższa niż u dzieci z ciąż pojedynczych [169, 185.].

W przypadku ciąży jednokosmówkowej-dwuowodniowej lub dwukosmówkowej-dwuowodniowej pobiera się płyn owodniowy z 2 jam owodni, natomiast w ciąży jednokosmówkowej-jednoowodniowej aspiruje się płyn z 1 jamy owodni.

Ryzyko poronienia po amniopunkcji w ciąży bliźniaczej jest wyższe o 1,1-2% w porównaniu do pacjentek z ciążą bliźniaczą, u których nie wykonano amniopunkcji (3, 87% vs 2,39% w badaniach Toth-Pal i wsp. oraz 2,73% vs 0,63% wg Yukobowich i wsp., 3,57% w badaniu Anderson i wsp.) [6, 206, 221].

## **2. Biopsja kosmówki (CVS)**

Biopsja trofoblastu znajduje zastosowanie w sytuacji, gdy wskazane jest szybkie i wczesne określenie kariotypu płodu oraz wykonanie rozszerzonych badań biochemicznych i cytogenetycznych we wczesnej ciąży.

Zabieg wykonuje się między 8. a 12. tygodniem ciąży. Wyróżnia się dwie techniki biopsji trofoblastu: przezszyjkową (TC CVS) oraz przezbrzuszną (TA CVS).

Pobrane kosmki składają się z komórek nabłonkowych syncytio- i trofoblastu pobieranych do bezpośredniej preparacji, a także fibroblastów, których używa się do hodowli długoterminowych. Hodowla komórek z uzyskanej kosmówki krzewiastej zawiera identyczny materiał genetyczny jak płód. Komórki te bardzo szybko rosną, pochodzą z jednej linii komórkowej i kulturę tkankową można z nich otrzymać znacznie szybciej niż z amniocytów z płynu owodniowego. Zaletą tej metody jest szybkie i pewne uzyskanie wyników. Wstępne wyniki cytogenetyczne otrzymuje się w ciągu 24 godzin, a ostateczne po hodowli trwającej 3-5 dni [196].

Uzyskanie wyniku cytogenetycznego po wykonanej biopsji kosmówki umożliwia znacznie wcześniejsze podjęcie decyzji, co do dalszych losów ciąży w porównaniu do amniopunkcji genetycznej. Podstawowe wskazania do biopsji kosmówki to przede wszystkim podwyższone ryzyko urodzenia dziecka z aberracją chromosomową oraz ryzyko wystąpienia u płodu genetycznie uwarunkowanej choroby metabolicznej. CVS jest metodą z wyboru w przypadku diagnostyki prenatalnej chorób uwarunkowanych jednogenowo.

Pierwsze próby biopsji trofoblastu zastosowali Hahnemann i Mohr w 1968 roku. Autorzy wykonali zabieg poprzez wprowadzenie przez kanał szyjki do jamy macicy histeroskopu o średnicy 6 mm, a następnie pobranie komórek trofoblastu kleszczykami biopsyjnymi u ośmiu kobiet we wczesnej ciąży przed planowanym zabiegiem przerwania ciąży. Tylko w 1 przypadku potwierdzono wówczas obecność komórek trofoblastu w pobranych próbkach [85, 118].

Dopiero w 1973 Kullander i Sandahl opublikowali wyniki biopsji trofoblastu u 39 ciężarnych wykonanej przy użyciu endoskopu firmy Storz. Wówczas w 20 przypadkach udało się ocenić kariotyp płodu. W roku 1979 Kazy i wsp. użyli po raz pierwszy ultrasonografu do monitorowania pozycji igły podczas biopsji trofoblastu. Dawało to większą skuteczność biopsji, jak i jej bezpieczeństwo. Oryginalną metodę zastosowania kleszczyków biopsyjnych o średnicy 2 mm opisał w 1985 roku Dumez i wsp. Zabieg monitorowano ultrasonograficznie. W 99% uzyskano materiał nadający się do diagnostyki. Tylko w 8% przypadków wykryto domieszkę tkanek macicznych [85, 118].

Równocześnie pojawiły się doniesienia o zastosowaniu kaniuli przesyjkowej używanej podczas biopsji trofoblastu. Pierwsze doniesienia na ten temat pochodzą z Chin, gdzie wykonywano zabieg celem określenia płci płodu przy planowaniu rodziny [118].

Pobieranie komórek trofoblastu stało się prostsze od 1983 roku, kiedy Ward i wsp. przedstawili wyniki badań trofoblastu pobranego przy zastosowaniu kaniuli typu Medicut. Kolejne lata to modyfikacja kaniuli biopsyjnej i wdrożenie użycia kaniuli Trophocan (Portex), która umożliwiła uzyskanie tkanki trofoblastu w 90% przypadków, podczas gdy wcześniej było to możliwe tylko w 31% [211].

W 1966 roku Alvarez i wsp. opisali pierwsze pobranie trofoblastu przez nakłucie powłok jamy brzusznej u 50 ciężarnych, u których podejrzewano chorobę trofoblastyczną. Zabieg wykonano między 10. a 14. tygodniem ciąży. Przezbrzuszne



pobranie kosmków do celów genetycznych zostało po raz pierwszy wykonane przez Smith-Jensena i Hahnemanna w 1984 roku [85, 118].

Obecnie biopsję trofoblastu wykonuje się głównie drogą przezbrzuszną. Jednak przy lokalizacji trofoblastu na tylnej ścianie macicy, ze względu na zwiększone ryzyko powikłań, rozważa się wykonanie biopsji przeszłyjkowej [196].

Ryzyko powikłań po CVS oceniane jest na 1,3-5,4% [142, 167, 194]. Do najczęstszych powikłań po zabiegu można zaliczyć: poronienie samoistne w 1-2,2%, krwawienie do worka owodniowego, krwiak podkosmówkowy lub odklejenie kosmówki, sączenie płynu owodniowego, infekcje wewnątrzmaciczne, bóle podbrzusza.

Firth i wsp. wskazali na częstsze powstawanie wad kończyn, zespołu niedorozwoju ust, żuchwy u płodu u pacjentek, u których wykonano CVS w 8. – 9. tygodniu ciąży [74, 75, 142]. Jako przyczynę tych wad rozważa się miejscowe zaburzenia krążenia i procesy zakrzepowe [87, 103, 178]. Ryzyko wystąpienia zaburzeń rozwoju kończyn po biopsji kosmówki przeprowadzonej poniżej 9. tygodnia ciąży wynosi 0,3% w porównaniu do ryzyka 0,06% po zabiegu wykonanym między 10. a 12. tygodniem ciąży [57]. Z tego powodu zaleca się obecnie wykonywanie biopsji kosmówki jedynie powyżej 11. tygodnia ciąży [142, 143].

W 1-2% przypadków oceny kariotypu płodu na podstawie biopsji kosmówki stwierdza się mozaikowatość chromosomową. W takiej sytuacji obok linii komórkowej o prawidłowym kariotypie występuje linia komórkowa z aberracją chromosomową [113, 119]. Wskazane jest wówczas zweryfikowanie wyniku poprzez powtórne oznaczenie kariotypu płodu z płynu owodniowego.

Szczegółowe badania mozaikowatości chromosomowej tkanek trofoblastu przeprowadził Kalousek i wsp. Podkreśla on konieczność wszechstronnej diagnostyki cytogenetycznej, gdy zostanie stwierdzona mozaikowatość podczas zabiegu CVS. Mozaikowatość może bowiem być ograniczona jedynie do tkanek trofoblastu i nie potwierdzać się w badaniu płynu owodniowego, krwi pępowinowej ani krwi noworodka [113].

### **3. Kordocenteza**

Kordocenteza polega na przezbrzusznym nakłuciu sznura pępowinowego i pobraniu krwi z żyły pępowinowej. Najkorzystniejszym miejscem punkcji jest łożyskowy przyczep pępowiny.

Jest to zabieg stosowany w celu uzyskania próbki krwi płodu do badań cytogenetycznych oraz diagnostycznych lub zastosowania terapii wewnątrzmacicznej od 18. do 20. tygodnia ciąży. W tym okresie można pobrać do badań od 0,5ml do 2 ml krwi płodowej nie powodując znaczącego spadku morfologii krwi płodu. W miarę wzrostu płodu nakłucie pępowiny staje się coraz łatwiejsze, a ilość krwi, którą można bezpiecznie pobrać – coraz większa. Wynik badania cytogenetycznego po kordocentezie uzyskuje się średnio po 2-10 dniach.

W 1983 roku Daffos i wsp. wprowadzili zabieg przezbrzuszej punkcji sznura pępowinowego(kordocentezy) pod kontrolą ultrasonografu, co znacznie obniżyło ryzyko powikłań po zabiegu [59]. W przypadku kordocentezy diagnostycznej w literaturze podaje się ok. 2-5% powikłań, w tym do 2% strat lub konieczności natychmiastowego ukończenia ciąży [8, 27, 60, 61, 204]. W literaturze polskiej Preis i wsp. podali 1,5% powikłań po kordocentezie diagnostycznej i terapeutycznej na materiale wykonanych 199 kordocentez [161].

Do innych powikłań kordocentezy należą: krwawienie z miejsca wkłucia trwające dłużej niż 60-90 s, krwiak w miejscu wkłucia, nieprawidłowy zapis KTG (bradykardia, tachykardia, deceleracje zmienne, deceleracje późne), infekcja wewnątrzmaciczna, oddzielenie łożyska, wystąpienie czynności skurczowej, tamponada naczyń pępowinowych, zator naczyń pępowinowych, przedwczesne odpływanie płynu owodniowego, wykrwawienie i śmierć wewnątrzmaciczna płodu [196].

Częstość powikłań po kordocentezie zależy od rodzaju wskazań do wykonania zabiegu. Znaczący wzrost powikłań stwierdza się w ciążach z IUGR oraz wadami płodu [8, 132, 213]. Kordocentezy wykonane w ciążach wysokiego ryzyka (malformacje płodu, hypotrofia płodu, zmniejszenie ilości płynu owodniowego) wiążą się z 11,2% ryzykiem śmierci płodu po zabiegu w porównaniu do 0,58% ryzyka w ciążach prawidłowych [61].

Ryzyko powikłań po kordocentezie jest dość wysokie, w związku z tym wskazania do kordocentezy określone są bardzo rygorystycznie. Należą do nich: podejrzenie aberracji chromosomowej na podstawie ultrasonograficznych markerów wad genetycznych, prenatalna diagnostyka chorób układu krwiotwórczego, diagnostyka zakażeń, prenatalne rozpoznanie niedokrwistości, diagnostyka choroby hemolitycznej płodu oraz jego niedotlenienia oraz diagnostyka agenezji nerek lub ich wydolności.

Kordocenteza terapeutyczna obejmuje transfuzje wewnątrzmaciczne krwi (koncentraty krwinek) oraz podawanie leków w przypadku zaburzeń rytmu serca płodu, izolowanych anomalii układu krążenia, niewydolności układu krążenia.

#### **4. Fetoskopia**

Fetoskopia może stanowić drogę uzyskania materiału diagnostycznego poprzez biopsję skóry lub wątroby płodu. Ryzyko związane z zabiegiem szacuje się na 3-5% [105].

Fetoskopia terapeutyczna wykorzystywana jest w celu laserowej obliteracji połączeń naczyniowych w ciąży bliźniaczej w zespole przetoczenia krwi między płodami (TTTS - twin-to-twin transfusion syndrome) oraz w zespole „odwróconego kierunku przepływu krwi” (TRAP- twin reversed arterial perfusion syndrome) [95, 121, 163, 164, 181].

#### **5. Coelocenteza**

Coeloceteza jest zabiegiem polegającym na pobraniu między 6. a 10. tygodniem ciąży około 2,5 ml płynu poprzez nakłucie igłą G20 metodą przezszyjkową lub przezbrzuszną pozazarodkowej jamy ciała. W trakcie I trymestru worek owodniowy jest otoczony przez znacznie większą pozazarodkową jamę ciała (exocoelomic = chorionic cavity), która pochodzi z mezodermy pozazarodkowej. W 9. tygodniu ciąży ilość płynu w niej zawarta jest największa i wynosi około 5-6 ml [172].

Po raz pierwszy technika pobierania płynu z pozazarodkowej jamy ciała została opisana w 1991 roku przez Jauniaux i wsp. oraz Wathen i wsp. [107, 212] Jurkovic i wsp. opisali uzyskanie płynu z jamy pomiędzy 6. a 10. tygodniem ciąży u 100 ciężarnych przed planową terminacją ciąży. Płyn został poddany badaniu metodą FISH w celu wykrycia określonych regionów chromosomów 13, 18, 21, X, Y [112].

W kolejnych latach potwierdzano użyteczność coelocentezy w ocenie kariotypu płodu [106, 107, 127]. Metoda ta pozostaje jednak nadal eksperymentalną metodą inwazyjnej diagnostyki prenatalnej, należy bowiem dokładnie określić jej bezpieczeństwo i ryzyko powikłań.

## 7. Psychologiczne aspekty diagnostyki prenatalnej

Wczesna diagnostyka aberracji chromosomowych jest bardzo ważna dla wielu kobiet z przyczyn natury psychologicznej. Wyniki przeważającej większości badań biochemicznych i ultrasonograficznych wykonywanych w I trymestrze wykazują mniejsze ryzyko wystąpienia zaburzeń chromosomowych, niż to wynika z ryzyka wieku ciężarnej, co wpływa na zmniejszenie niepokoju pacjentki o zdrowie dziecka. Jeśli zatem ryzyko indywidualne jest niskie, możliwe jest uniknięcie diagnostyki inwazyjnej [105].

Przeprowadzenie inwazyjnej diagnostyki prenatalnej ma istotne znaczenie psychologiczne dla ciężarnej. Prawidłowe i odpowiednio wczesne rozpoznanie wady umożliwia wybór optymalnego postępowania podczas ciąży, ewentualnej metody terapii wewnątrzmacicznej płodu oraz psychologiczne przygotowanie przyszłej matki na przyjęcie dziecka z wadą, wybranie najbardziej korzystnego terminu, sposobu i miejsca ukończenia ciąży, a także zapewnienie dziecku opieki odpowiednich specjalistów bezpośrednio po porodzie [3].

Jeżeli u płodu zostaje stwierdzona wada letalna lub wiążąca się z ciężkim upośledzeniem, oznaczenie kariotypu płodu wchodzi w skład badań umożliwiających określenie możliwej przyczyny, jak również ryzyka ponownego wystąpienia. W przypadku wad, których korekcja jest możliwa po urodzeniu lub dzięki chirurgii wewnątrzmacicznej w trakcie ciąży, np. przepuklina przeponowa, konieczne jest wdrożenie inwazyjnej diagnostyki prenatalnej mającej na celu wykluczenie mogących towarzyszyć im zaburzeń chromosomowych.

Obecnie wskazania do diagnostyki prenatalnej występują u około 8% ciężarnych i w około 94% przypadków wyniki badań nie potwierdzają aberracji chromosomowej u płodu, uwalniając w ten sposób rodziców od ogromnego lęku i niepewności, które trwałyby przez całą ciążę [85]. Diagnostyka prenatalna umożliwia rodzicom z ryzykiem genetycznym dokonywanie planów prokreacyjnych i posiadanie zdrowego potomstwa [105].

Techniki diagnostyki inwazyjnej mogą być stosowane tylko w sytuacji, gdy niezależnie od wyniku kariotypu płodu możliwe jest jednoczesne podjęcie kroków terapeutycznych. Powstają jednak problemy etyczne i prawne, które nie powinny stać na drodze rozwoju diagnostyki prenatalnej [105].

Badania prenatalne pociągają za sobą znaczące problemy psychologiczne rodziców dotkniętych niekorzystnym rozpoznaniem, którzy stają przed podjęciem

dramatycznej decyzji o kontynuacji ciąży i przygotowaniu się do życia z niepełnosprawnym dzieckiem lub o terminacji ciąży. Poza informowaniem o statystycznym ryzyku wystąpienia chorób i zastosowaniem procedur diagnostycznych zadaniem lekarza jest również rozważenie indywidualnego znaczenia wady wrodzonej i związanego z nią ryzyka. Należy uwzględnić obawy rodziców o zdrowie ich nienarodzonego dziecka i wpływ procesu diagnostycznego, rozpoznania i stwierdzonej choroby na cały system rodzinny.

Diagnostyka prenatalna nie powinna być przeprowadzona bez wcześniejszego zapewnienia rodzicom odpowiedniej porady, która pomoże im zrozumieć ryzyko, zyski i ograniczenia wynikające z badań prenatalnych. Stosowanie diagnostyki prenatalnej wymaga uwagi i rozpoznawania psychologicznych aspektów i potrzeb wynikających z otrzymania przez ciężarną nieprawidłowego wyniku badania cytogenetycznego [120]. Należy zawsze pamiętać, że decyzja o przeprowadzeniu badań genetycznych zależy wyłącznie od rodziców [119].

## CEL PRACY

Celem pracy była analiza przebiegu ciąży i porodu w grupie kobiet ciężarnych, u których została wykonana amniopunkcja genetyczna i odpowiedź na pytanie:

1. czy wykonanie amniopunkcji zwiększa ryzyko poronienia w porównaniu do grupy ciężarnych, u których nie wykonano zabiegu?
2. czy wykonanie amniopunkcji zwiększa ryzyko powikłań w trakcie ciąży oraz wpływa na sposób ukończenia ciąży?
3. czy amniopunkcja wpływa na wzrost występowania wad kończyn i chorób układu oddechowego u noworodków matek po amniopunkcji?
4. czy wykonanie wczesnej amniopunkcji zwiększa częstość występowania powikłań oraz poronienia po zabiegu, a także wpływa na wzrost występowania wad wrodzonych i powikłań u noworodków w porównaniu do późnej amniopunkcji?
5. czy: nakłucie przez łożysko, usadowienie łożyska, barwa pobranego płynu owodniowego, poronienie samoistne w wywiadzie, rodzaj amniopunkcji, typ ciąży, kariotyp płodu, wiek pacjentki koreluje z ryzykiem poronienia po amniopunkcji?

## MATERIAŁ I METODY

Materiał kliniczny pracy obejmował 783 ciężarne kobiety, u których w okresie od lutego 1996 roku do grudnia 2003 roku wykonano ambulatoryjnie amniopunkcję genetyczną między 12. a 20. tygodniem ciąży w Klinice Położnictwa AM w Gdańsku.

W grupie wszystkich ciężarnych po zabiegu amniopunkcji analizie poddano dane uzyskane z wywiadu położniczego (przebieg poprzednich ciąż i porodów, ewentualne trudności z zajściem w obecną ciążę, przebieg aktualnej ciąży, wskazania do zabiegu, wiek ciążowy, w którym wykonano zabieg amniopunkcji genetycznej) oraz dane demograficzne (wiek ciężarnej, miejsce zamieszkania).

Przeanalizowano również dane z wyniku badania USG wykonanego bezpośrednio przed zabiegiem (lokalizacja, ilość płynu owodniowego, prawidłowość struktur płodu) oraz technikę wykonania amniopunkcji (liczba nakłuć w trakcie zabiegu, barwa uzyskanego płynu owodniowego, fakt nakłucia przez łożysko). Analizie poddano ewentualne powikłania występujące w trakcie lub bezpośrednio po zabiegu (do kilku godzin po wykonaniu amniopunkcji): bóle, plamienia, krwawienie, odpływanie płynu owodniowego. Oceniono również wystąpienie poronienia po amniopunkcji oraz wynik badania cytogenetycznego.

Dane o 10 poronieniach po zabiegu amniopunkcji genetycznej otrzymano bezpośrednio od pacjentek (2 przypadki) oraz z otrzymanych ankiet (6 przypadków). Dodatkowo przeanalizowano książki zabiegowe trójmiejskich szpitali (Klinika Położnictwa AM w Gdańsku, Szpital Wojewódzki im. M. Kopernika w Gdańsku, Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha Adalberta w Gdańsku, Szpital Miejski w Gdyni, Szpital Morski im. PCK w Gdyni) z okresu od 1996 do 2004 roku, ponieważ prawie 65% pacjentek, u których wykonano zabieg pochodziło z Trójmiasta i okolicy. Uzyskano w ten sposób dane o wykonaniu 2 zabiegów wyłżeczowania jamy macicy z powodu poronienia u pacjentek w ciąży, w której przebyły amniopunkcję genetyczną.

Do pacjentek, u których doszło do poronienia, wysłano kolejną ankietę z pytaniami o przebieg poronienia. Uzyskano odpowiedź od wszystkich 10 pacjentek.

Ze względu na tydzień ciąży, w którym wykonano amniopunkcję, dokonano podziału pacjentek na grupę ciężarnych po amniopunkcji wczesnej (od 11<sup>+0</sup> do 14<sup>+6</sup> tygodnia ciąży) i po amniopunkcji późnej (od 15<sup>+0</sup> do 19<sup>+6</sup> tygodnia ciąży) celem porównania przebiegu ciąży, powikłań i wpływu rodzaju przeprowadzonego zabiegu na częstość występowania poronienia.

Do wszystkich pacjentek, które miały wykonaną amniopunkcję genetyczną wysłano po porodzie ankietę dotyczącą dalszego przebiegu ciąży i sposobu jej ukończenia. Początkowo ankietę była wysyłana z Katedry i Zakładu Biologii i Genetyki AM w Gdańsku, a następnie (od października 2001 roku) z Kliniki Położnictwa AM w Gdańsku.

W głównej części pracy analizie poddano 540 pacjentek po amniopunkcji genetycznej, od których uzyskano wypełnioną ankietę. Dokonano również podziału ciężarnych na grupę pacjentek z mniejszym ryzykiem wystąpienia poronienia po zabiegu amniopunkcji, będących w wieku 19-34 lat (122 ciężarne) oraz grupę z większym ryzykiem – pacjentki w wieku 35 lat i starsze (418 ciężarnych).

Z grupy 540 pacjentek po amniopunkcji genetycznej wyodrębniono grupę 219 ciężarnych powyżej 34. roku życia, którą porównano z grupą kontrolną.

Grupę porównawczą stanowiło 221 ciężarnych kobiet powyżej 34. roku życia z 18 gdańskich Poradni K (załącznik nr 3), które w latach 2002-2004 zgłosiły się celem prowadzenia ciąży, a nie wyraziły zgody na wykonanie zabiegu amniopunkcji. Wiek ciężarnych w obu grupach nie różnił się statystycznie znamienne.

Ankieta wysłana do pacjentek zarówno z grupy badanej jak i kontrolnej miała na celu poszerzenie zakresu informacji o dane nie ujęte w dostępnej dokumentacji.

Ankieta wysłana do pacjentek po zabiegu amniopunkcji zawierała pytania na temat subiektywnych i obiektywnych elementów przebiegu wykonanej amniopunkcji i występowania ewentualnych powikłań (załącznik nr 1). Skoncentrowano się na subiektywnych danych z przebiegu ciąży bezpośrednio po zabiegu oraz w okresie do trzech tygodni od wykonanej amniopunkcji takich jak: bóle, uczucie ciągnięcia w podbrzuszu, złe samopoczucie. Z danych obiektywnych uwzględniono występowanie ewentualnych plamień, krwawień, odpływania płynu owodniowego oraz poważniejszego powikłania - poronienia.

W grupie porównawczej przeanalizowano historie choroby oraz karty ciąży, które otrzymano w Poradni K. Po porodzie wysłano do pacjentek ankietę z pytaniami dotyczącymi przebiegu ciąży i porodu (załącznik nr 2).



Dodatkowe uzupełnienie w obu grupach stanowiły dane o noworodku i dalszych etapach rozwoju dziecka, które matka zawierała w odpowiedzi na pytania z ankiety.

Szczególą uwagę zwrócono na występowanie u noworodków matek po amniopunkcji chorób układu oddechowego - infekcji oraz zapalenia płuc a także wad kończyn dolnych, ze względu na kontrowersje wokół zwiększonej częstości występowania tych chorób lub defektów rozwojowych stwierdzonych przez niektórych badaczy.

Przeanalizowano również występowanie infekcji układu moczowego oraz cech infekcji wewnątrzmacicznej ze względu na fakt, że zakażenia stanowią istotną przyczynę zachorowań dzieci w okresie noworodkowym.

### **Zasady wykonania amniopunkcji genetycznej w Klinice Położnictwa AM w Gdańsku**

Wszystkie ciężarne zakwalifikowane do wykonania zabiegu amniopunkcji genetycznej odbyły konsultację z lekarzem - genetykiem klinicznym z Katedry i Zakładu Biologii i Genetyki AM w Gdańsku oraz wyraziły świadomą, pisemną zgodę na jego przeprowadzenie.

Wykonanie amniopunkcji poprzedzono badaniem ultrasonograficznym. W trakcie badania USG oceniano wymiar dwuciemieniowy główki (BPD), długość kości udowej (FL), położenie płodu, lokalizację kosmówki lub łożyska, ilość płynu owodniowego.

Amniopunkcję wykonywano pod stałą kontrolą ultrasonograficzną (prezentacja czasu rzeczywistego RT). Przezbrzuszne nakłucie jamy owodniowej przeprowadzano techniką bez użycia prowadnicy, z tzw. „wolnej ręki”. Po wyznaczeniu największego zbiornika płynu owodniowego, wolnego od części dużych płodu, wprowadzano igłę pod kontrolą wzroku. Czubek igły umiejscawiano w środku zbiornika płynu owodniowego. Stosowano igłę punkcyjną Yale Spinal 22 Gauge z mandrynem i końcówką poliwinylową o długości 90 mm i średnicy 0,8 mm. Po osiągnięciu przez koniec igły jamy owodni usuwano mandryn i po dołączeniu jałowej strzykawki aspirowano około 15 ml płynu owodniowego. W przypadku amniopunkcji wczesnej ilość mililitrów pobranego płynu owodniowego odpowiadała liczbie tygodni trwania ciąży zgodnie z metodą zaproponowaną przez Hansona. Po zakończeniu aspiracji płynu igłę usuwano. Miejsce wkłucia na skórze brzucha

zabezpieczano jałowym opatrunkiem. Zabieg wykonywano bez znieczulenia miejscowego z zachowaniem zasad aseptyki.

W przypadku nieuzyskania płynu owodniowego przy pierwszym wkłuciu wykonywano drugą próbę używając nowej igły. Jeżeli ponownie nie uzyskano płynu, pacjentka zgłaszała się na kolejną amniopunkcję za tydzień.

Zabieg amniopunkcji kończyło kontrolne badanie USG. Oceniano częstość rytmu serca płodu oraz poszukiwano cech ewentualnego krwawienia z toru przebiegu igły punkcyjnej.

Ciężarnym wymagającym wprowadzenia profilaktyki konfliktu serologicznego w zakresie czynnika Rh podawano po zabiegu domięśniowo 300 µg ludzkiej immunoglobuliny anti-Rh D.

Badanie USG przeprowadzano w I okresie (1996-2000 r.) aparatem duńskiej firmy B&K Medical, a następnie w II okresie (2001-2003 r.) aparatem Siemens Elegra. W obu aparatach korzystano z głowicy typu Convex o częstotliwości 5 MHz. Zabiegi wykonywało 6 specjalistów w zakresie położnictwa i ginekologii.

Pobrany płyn owodniowy przekazywano do Katedry i Zakładu Biologii i Genetyki AM w Gdańsku celem wykonania badania cytogenetycznego. Uzyskane od 30 ciężarnych nieprawidłowe wyniki badań cytogenetycznych zostały ujęte w pracy.

Wiek ciąży (tydzień i dzień ciąży), w którym wykonywano amniopunkcję, określano wg reguły Naegelego. W przypadku jego niezgodności z wynikami biometrii płodu, wiek ciąży ustalano na podstawie wymiaru dwuciemieniowego i długości kości udowej płodu wg tabel Hadlocka.

### **Metody statystyczne**

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu komputerowego Stata 8.0.

W analizie związków pomiędzy zmiennymi kategorycznymi porównywano odsetki przy pomocy testu  $\chi^2$ , a w przypadku małej liczebności wartości oczekiwanych w badanych grupach stosowano test Fishera.

W analizie dotyczącej zmiennych ciągłych oceniano parametryczność danych stosując test Shapiro–Wilk. W celu oceny związku zmiennych kategorycznych i ciągłych w przypadku zmiennych o rozkładzie normalnym, porównywano średnie stosując test t-Studenta. W przypadku zmiennych niemających rozkładu normalnego

korzystano ze statystyki rank stosując testy Wilcoxona, Kruskala-Wallisa i Mann-Whitneya.

Zmienne ciągłe oceniano także pod kątem wzajemnych zależności z wykorzystaniem regresji logicznej w przypadku korelacji ze zmiennymi kategorycznymi, lub regresji liniowej w przypadku zmiennych ciągłych.

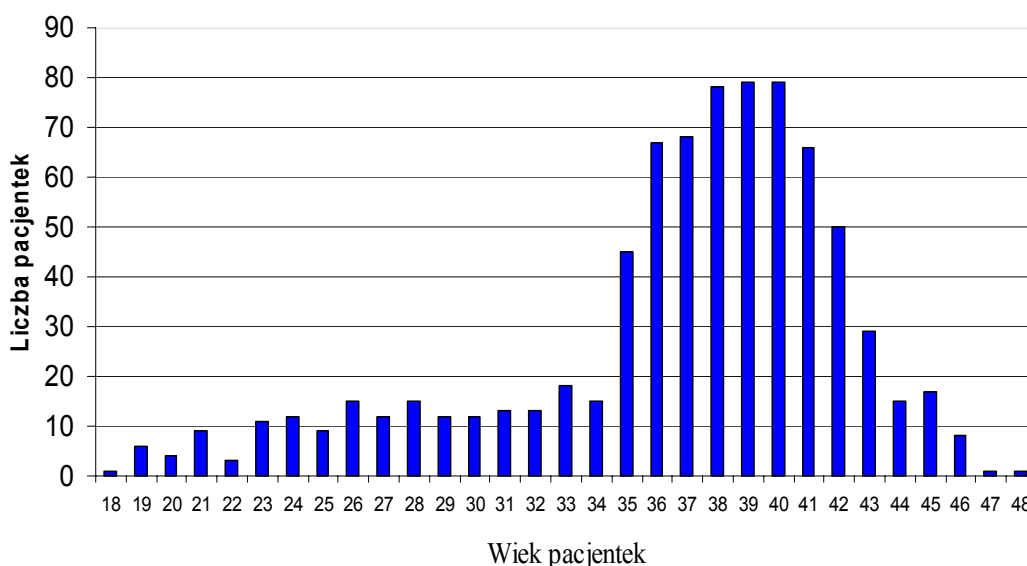
Za poziom istotności przyjęto wartość  $p \leq 0,05$ .

## WYNIKI

### 1. Analiza danych socjologicznych, demograficznych i klinicznych grupy 783 pacjentek, u których wykonano amniopunkcję genetyczną

Średnia wieku w grupie badanej wynosiła  $36,58 \pm 5,76$  lat. Najmłodsza ciężarna miała 18 lat, najstarsza 48 lat. Pacjentki w wieku 18-34 lat stanowiły 22,98% badanej grupy (180 pacjentek), pacjentki w wieku 35 lat i starsze stanowiły 77,02% (603 pacjentki). Najczęściej wykonywano zabieg amniopunkcji u pacjentek w wieku 35-42 lat (Ryc. 1).

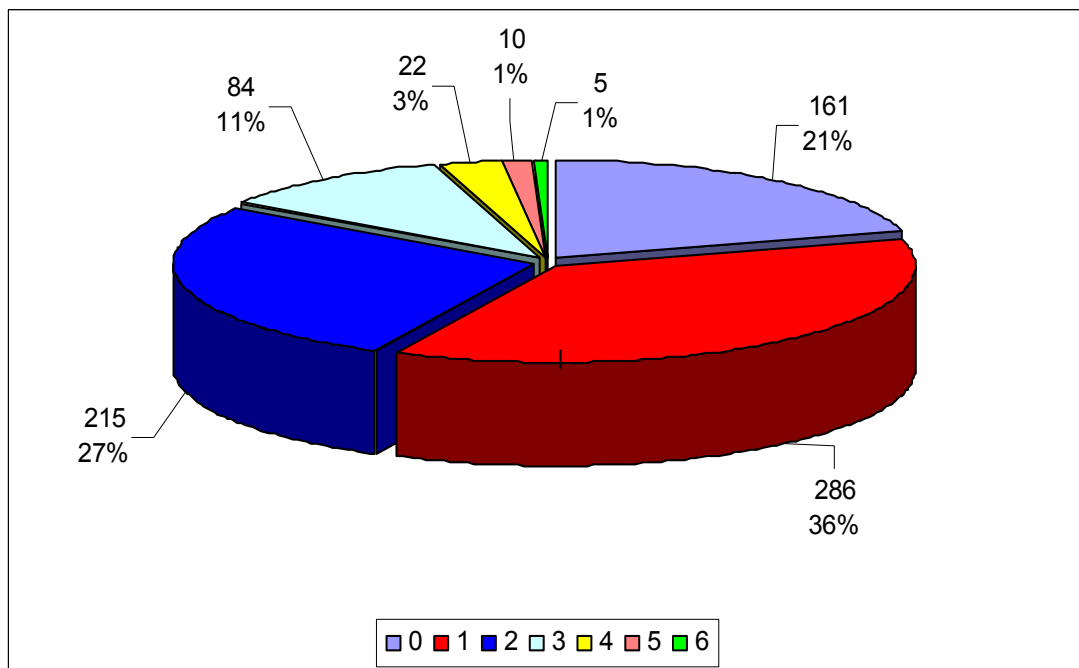
Rycina 1. Rozkład wieku pacjentek, u których wykonano amniopunkcję.



Blisko 86% ciężarnych mieszkało w miastach (673 pacjentki), natomiast 110 ciężarnych (14,05%) na wsi. Mieszkanki Trójmiasta i okolic stanowiły 63,35% pacjentek (496 ciężarnych). Spoza Trójmiasta było 287 pacjentek (36,65%).

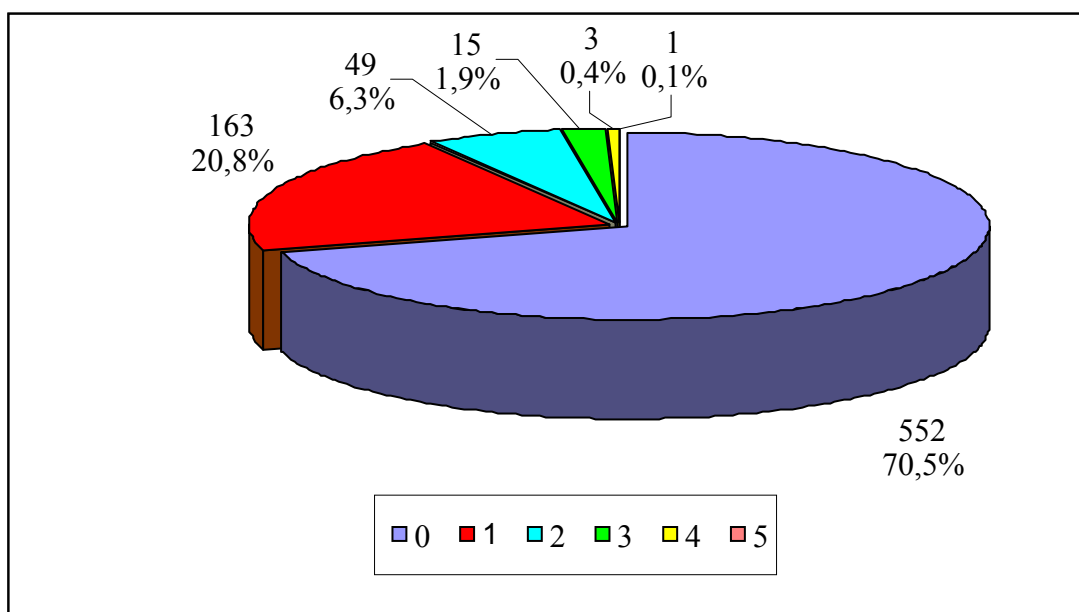
Liczba przebytych porodów w analizowanej grupie wynosiła od 0 do 6, średnio  $1,45 \pm 1,15$ . Największą grupę stanowiły wieloródki - 286 ciężarnych (36,53%), które przebyły 1 poród. Natomiast 161 kobiet (20,56%) wcześniej nie rodziło (Ryc. 2).

Rycina 2. Struktura badanej grupy ze względu na liczbę przeżytych porodów.



W analizowanej grupie liczba poronień samoistnych w wywiadzie wynosiła od 0 do 5. 552 kobiety nie roniły nigdy, co stanowiło 70,50% badanej grupy. 163 kobiety poroniły jeden raz, co stanowi 20,8% badanej grupy. Jedynie 19 kobiet (2,43%) przeżyło więcej niż 2 poronienia (Ryc. 3).

Rycina 3. Struktura badanej grupy ze względu na liczbę samoistnych poronień.

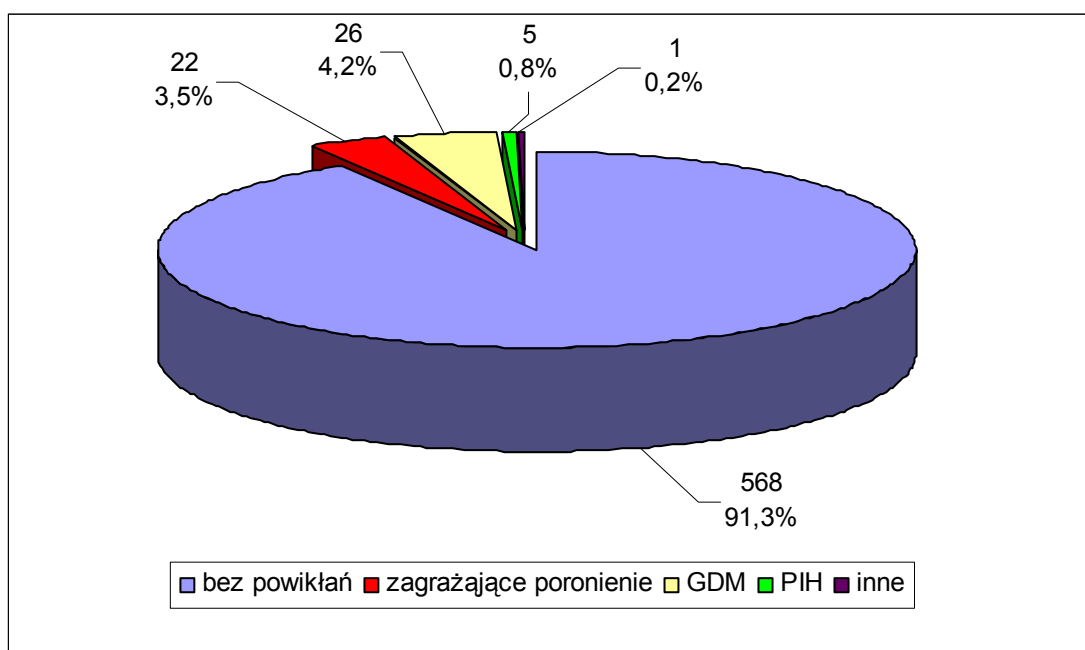


Liczba poronień sztucznych w wywiadzie wynosiła od 1 do 2 u 39 pacjentek (4,98%). Żadnego poronienia sztucznego nie podały 744 pacjentki (95,02%).

W analizowanej grupie pierwsza miesiączka w życiu u pacjentek miała miejsce średnio w  $13,6 \pm 1,37$  roku życia (od 9 do 19 roku życia). Ponad 88% pacjentek (692 kobiety) regularnie miesiączkowało, tylko 11,62% (91 kobiet) nieregularnie.

Dokonano analizy przebiegu poprzednich ciąż u 622 pacjentek, które wcześniej rodziły (Ryc. 4).

Rycina 4. Przebieg poprzednich ciąż w analizowanej grupie.



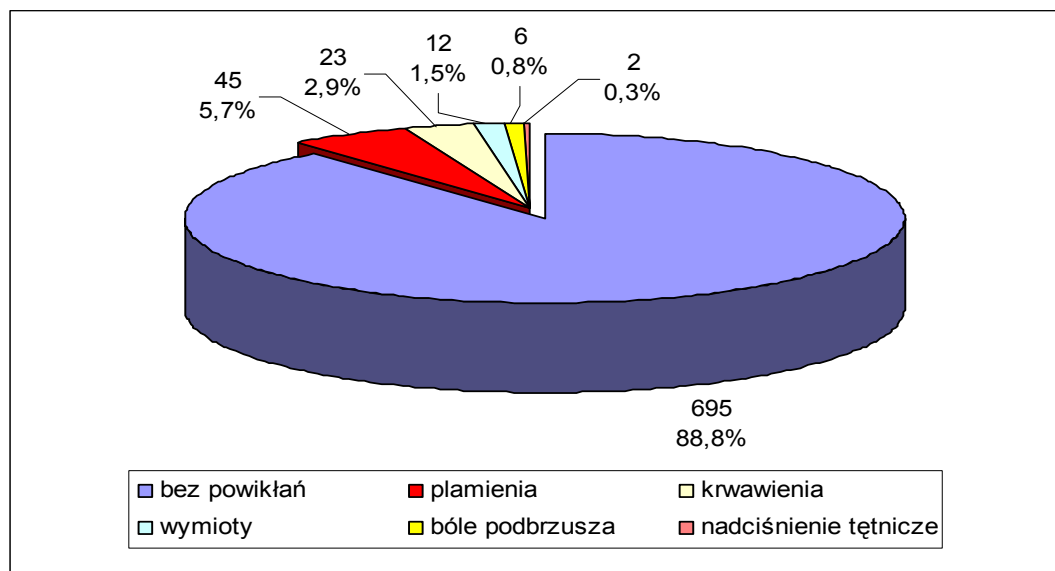
U 568 pacjentek (91,32%) przebieg poprzednich ciąż był niepowikłany. U pozostałych 54 pacjentek (8,68%) ciąża była powikłana przez: zagrożające poronienie, nadciśnienie indukowane ciążą lub cukrzycę ciężarnych.

Trudności z zajściem w obecną ciążę miało zaledwie 37 pacjentek (4,73%), podczas gdy 746 pacjentek nie podawało takich trudności (95,27%).

Przeanalizowano powikłania obecnej ciąży do czasu, kiedy wykonano zabieg amniopunkcji genetycznej. U 695 pacjentek (88,76%) nie stwierdzono żadnych powikłań ciąży do czasu, kiedy wykonano amniopunkcję genetyczną. U 74 kobiet

(9,45%) wystąpiły cechy zagrażającego poronienia pod postacią plamień lub krwawień z dróg rodnych, lub bólu podbrzusza (Ryc. 5).

Rycina 5. Powikłania podczas ciąży do momentu wykonania amniopunkcji.



Zabieg amniopunkcji genetycznej wykonano u pacjentek między 12. a 20. tygodniem ciąży, średnio w  $15,64 \pm 1,54$  tygodniu ciąży. U 435 pacjentek (55,56%) wykonano wczesną amniopunkcję (między 12. a 15. tygodniem ciąży), natomiast u 348 (44,44%) późną (od 16. tygodnia ciąży). Najczęściej amniopunkcja była wykonywana w 15. tygodniu ciąży – u 273 pacjentek (34,86%) (Ryc. 6, Tab. I).

Rycina 6. Rozkład tygodni ciąży, w których wykonano amniopunkcję genetyczną.

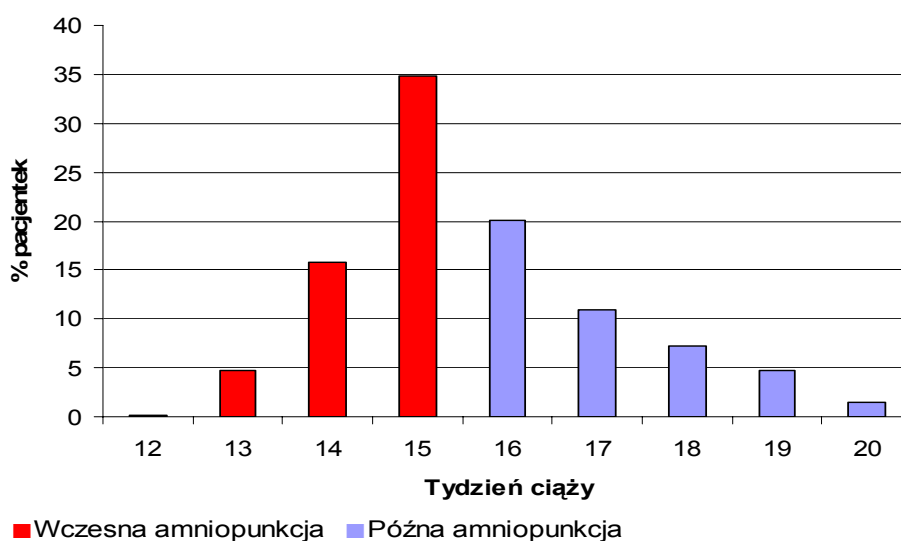


Tabela I. Tydzień ciąży, w którym wykonano amniopunkcję genetyczną.

Tydzień ciąży	n	%
12	1	0,13
13	37	4,73
14	124	15,84
15	273	34,86
16	157	20,05
17	85	10,86
18	57	7,27
19	37	4,73
20	12	1,53
Razem	783	100,00

Dokonano analizy wskazań do wykonania zabiegu. U 713 pacjentek (91,06%) istniało tylko 1 wskazanie do wykonania zabiegu, u 63 pacjentek (8,04%) - 2 rodzaje wskazań, natomiast u 2 ciężarnych (0,26%) - 3 rodzaje wskazań. Przeanalizowano łącznie 845 wskazań do wykonania amniopunkcji. Wiek stanowił wskazanie do wykonania zabiegu u 77,02% pacjentek. Z innych przyczyn najczęściej zabieg wykonywano z powodu wystąpienia w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej (49 pacjentek) lub innych wad płodu (37 pacjentek) (Tab. II).

Tabela II. Wskazanie do wykonania amniopunkcji genetycznej.

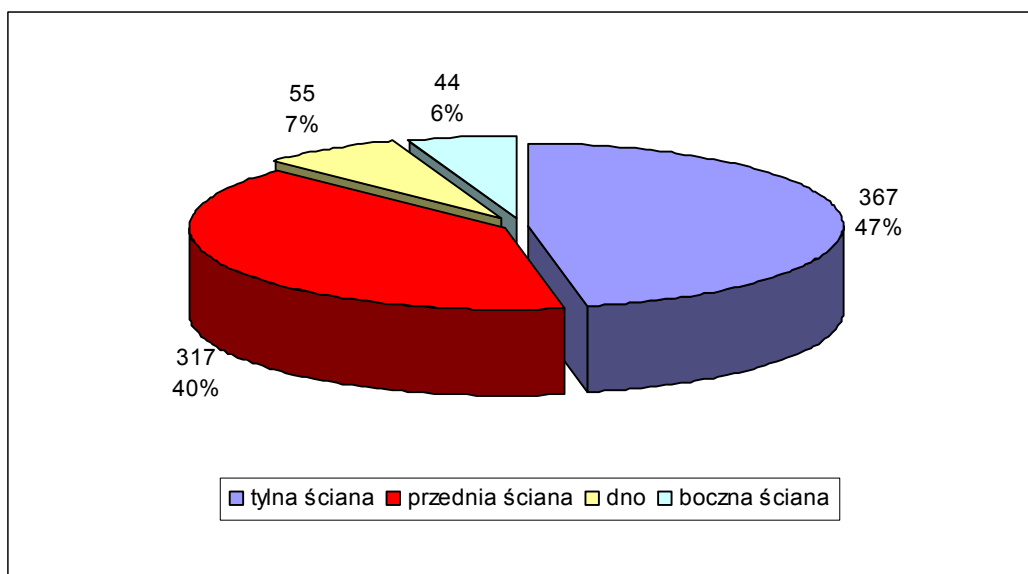
Wskazanie	n	% pacjentek (na 783)
wiek matki powyżej 34 lat	603	77,02
poprzednie ciążę z aberracjami chromosomowymi	49	6,25
poprzednie ciążę z innymi wadami płodu	37	4,73
wada płodu w obecnej ciąży	33	4,23
nieprawidłowe NT, testy biochemiczne	33	4,21
psychologiczne	30	3,83
poprzednie ciążę z wadami OUN	27	3,45
obciążony wywiad położniczy	18	2,30
rodzinne występowanie translokacji	7	0,89
choroby dziedziczone występujące w rodzinie	6	0,77
leki przeciwpadaczkowe	2	0,26
Razem	845	-



## 2. Analiza sposobu wykonania amniopunkcji genetycznej

W trakcie badania ultrasonograficznego przed wykonaniem amniopunkcji genetycznej dokonywano u każdej ciężarnej oceny usadowienia łożyska. U 367 ciężarnych (46,87%) łożysko znajdowało się na tylnej ścianie, natomiast u 317 (40,49%) na przedniej ścianie, u pozostałych 99 pacjentek (13%) łożysko znajdowało się na ścianie bocznej albo w dnie macicy (Ryc. 7).

Rycina 7. Lokalizacja łożyska.

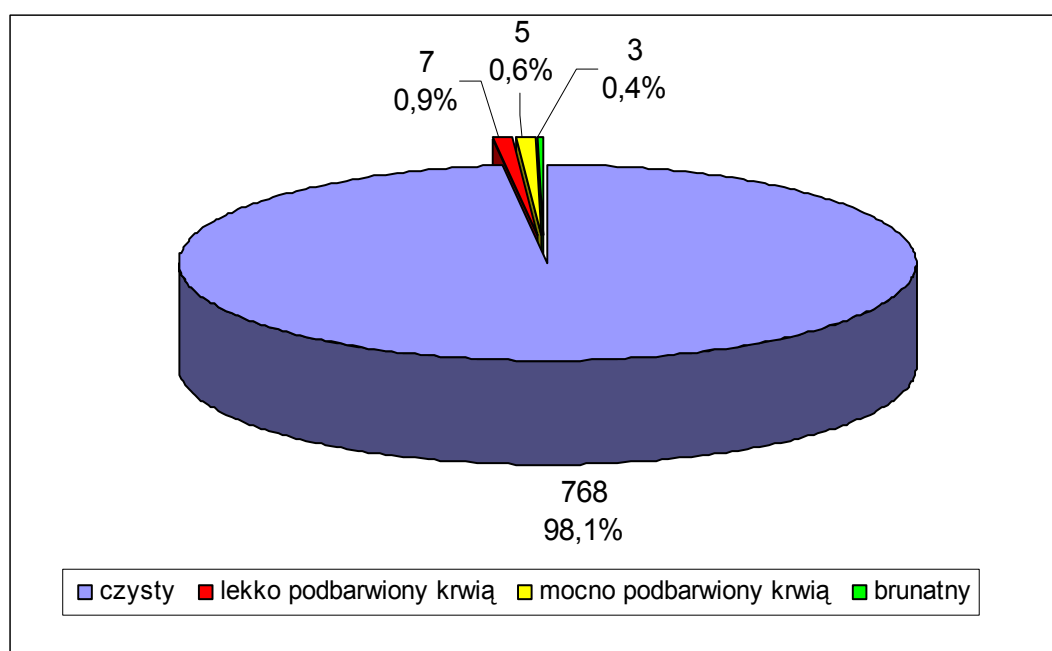


U 552 pacjentek (70,50%) dokonano zabiegu nie nakłuwając łożyska, zaś u 231 pacjentek (29,50%) pobrano płyn owodniowy idąc przez łożysko.

W 779 przypadkach (99,49%) pobrano płyn owodniowy w trakcie pierwszego wkłucia, u 3 pacjentek (0,38%) podczas drugiego wkłucia. Tylko u 1 pacjentki (0,13%) uzyskano materiał do badania cytogenetycznego za trzecim wkłuciem, które wykonano po 7 dniach od pierwszych dwóch nieudanych wkłuć.

Dokonano oceny pobranego płynu owodniowego. W 98,08% (768 ciężarnych) uzyskano czysty płyn owodniowy. U 15 pacjentek uzyskano płyn o nieprawidłowym zabarwieniu (Ryc. 8).

Rycina 8. Barwa pobranego płynu owodniowego.



### 3. Analiza danych otrzymanych z ankiety od pacjentek po amniopunkcji genetycznej

Do 783 pacjentek wysłano ankietę dotyczącą dalszego przebiegu ciąży. Odpowiedź uzyskano od 540 ciężarnych, co stanowi 68,97% badanej grupy. W dalszej części pracy poddano analizie pacjentki, które odpowiedziały na ankietę.

W analizowanej grupie 540 ciężarnych uzyskano dane o porodzie u 525 pacjentek, u 10 pacjentek doszło do poronienia, natomiast u 5 dokonano terminacji ciąży.

Oceniono 525 porodów, w tym 521 ciąż pojedynczych (99,24%) i 4 ciąż bliźniacze (0,76%). Poród średnio odbył się w  $39,35 \pm 2,90$  tygodniu ciąży (od 23. do 43. tygodnia ciąży) (Ryc. 9, Tab. III).

Rycina 9. Rozkład tygodni ciąży, w których dokonał się poród w grupie pacjentek po amniopunkcji genetycznej.

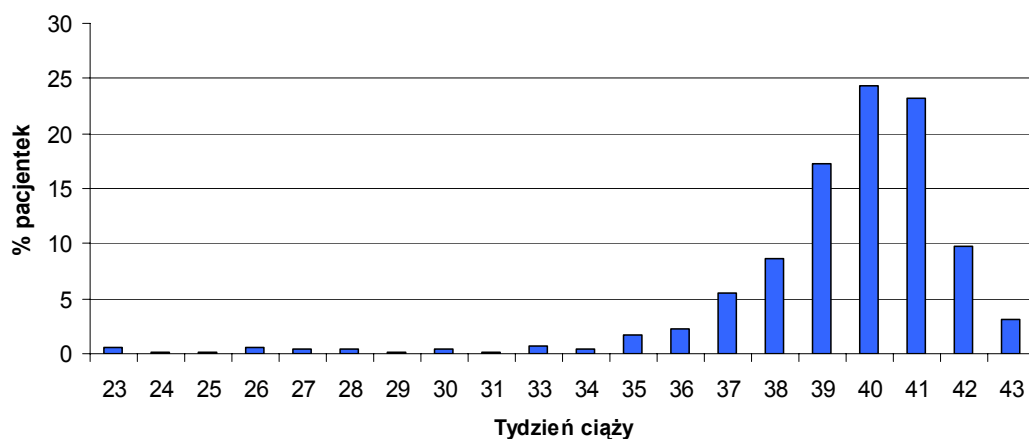


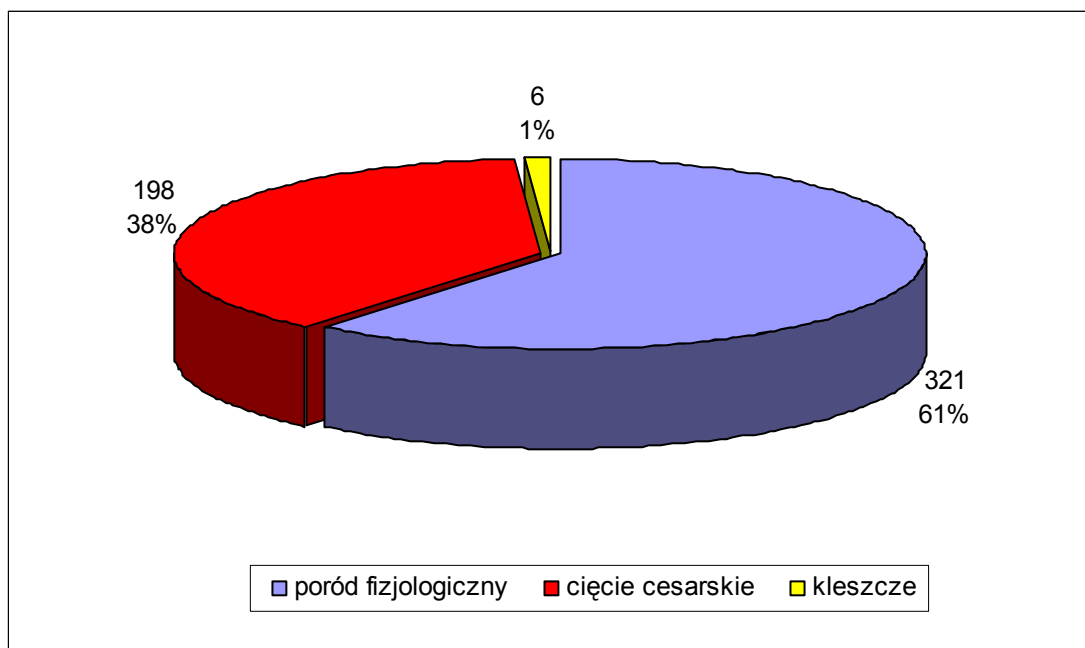
Tabela III. Czas trwania ciąży po amniopunkcji genetycznej ( w tygodniach ciąży).

t. c.	Liczba pacjentek	%
23	3	0,57
24	1	0,19
25	1	0,19
26	3	0,57
27	2	0,38
28	2	0,38
29	1	0,19
30	2	0,38
31	1	0,19
33	4	0,76
34	2	0,39
35	9	1,71
36	12	2,29
37	29	5,52
38	45	8,57
39	91	17,33
40	128	24,38
41	122	23,23
42	51	9,73
43	16	3,05
Razem	525	100,00

Poród przedwczesny (od 23. do 37. tygodnia ciąży) wystąpił u 72 pacjentek, co stanowi 13,71% analizowanej grupy.

327 pacjentek (62,28%) urodziło drogami i siłami natury, w tym u 6 pacjentek (1,14%) wykonano zabieg kleszczowy. U 198 pacjentek (37,71%) ciążę ukończono cięciem cesarskim (Ryc. 10).

Rycina 10. Sposób zakończenia ciąży w grupie pacjentek po amniopunkcji.



Podczas porodu fizjologicznego u 9 z 321 pacjentek (2,8%) doszło do powikłań. W pięciu przypadkach stwierdzono znaczną utratę krwi w III okresie porodu, w czterech konieczne było ręczne oddzielenia łożyska.

Poddano analizie wskazania do ukończenia ciąży cięciem cesarskim w grupie 198 pacjentek. U 18 pacjentek (9,10%) stwierdzono więcej niż jedno wskazanie do zabiegowego ukończenia ciąży. W badanej grupie przeanalizowano łącznie 216 wskazań do ukończenia ciąży cięciem cesarskim. U 28,28% pacjentek wykonano elektywne cięcie cesarskie ze względu na zaawansowany wiek ciężarnej. Wśród wskazań położniczych najczęstszą przyczyną były cechy zagrażającej zamartwicy wewnątrzmacicznej płodu (u 39 pacjentek), a następnie brak postępu porodu (24 pacjentki) oraz nieprawidłowe położenie płodu (23 ciężarne) (Tab. IV).

Tabela IV. Wskazania do ukończenia ciąży cięciem cesarskim w grupie pacjentek po amniopunkcji.

<b>Wskazanie</b>	<b>n</b>	<b>% pacjentek (na 198)</b>
wiek pacjentki	56	28,28
zagrożająca zamartwica wewnątrzmaciczna płodu	39	19,7
brak postępu porodu	24	12,12
nieprawidłowe położenie płodu	23	11,62
PIH	20	10,10
obciążony wywiad położniczy	16	8,08
cechy infekcji wewnątrzmacicznej	12	6,06
nieprawidłowa budowa miednicy	9	4,55
oddzielenie łożyska prawidłowo usadowionego	8	4,04
inne	7	3,54
zagrożające pęknięcie m. macicy	2	1,01
Razem	216	-

Urodzono łącznie 529 dzieci – 521 z ciąż pojedynczych i 8 z 4 ciąż bliźniaczych. Córki stanowiły 53,5% (283 dzieci), a synowie 46,5% (246 dzieci). Średnia masa urodzeniowa noworodka wynosiła  $3375 \pm 696$ g (od 320 do 4950g).

Z analizowanych 529 noworodków w pierwszym miesiącu życia chorowało 98 dzieci (18,53%). Najczęściej były to hiperbilirubinemie – 28 dzieci (5,29%), a następnie infekcja wewnątrzmaciczna – 18 noworodków (3,40%). Zapalenie płuc stwierdzono w 2,65% przypadków (14 noworodków) (Ryc. 11, Tab. V).

Rycina 11. Choroby noworodków matek z grupy badanej.

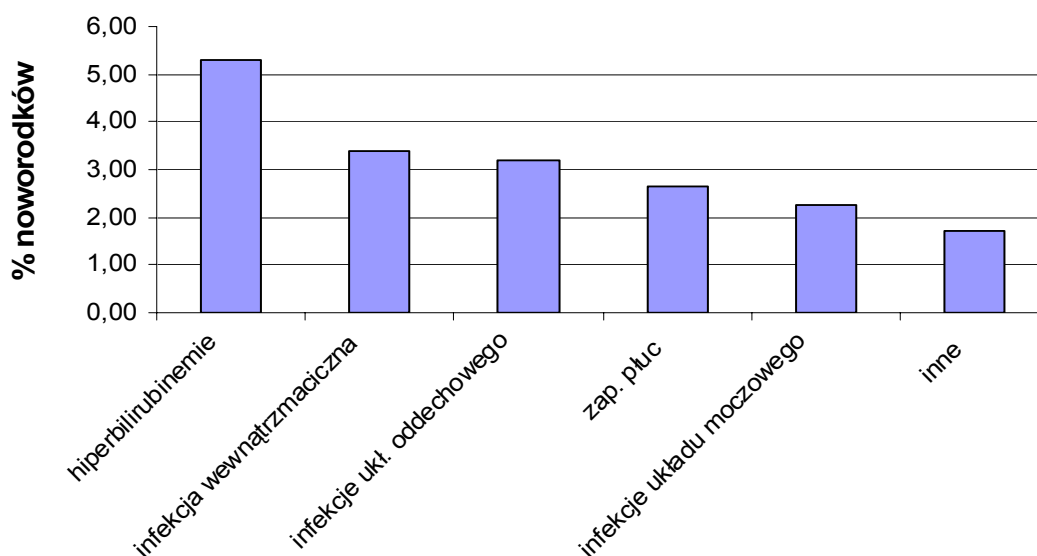


Tabela V. Choroby noworodków matek z grupy badanej.

Rodzaj choroby	n	%
hiperbilirubinemie	28	5,29
infekcja wewnątrzmaciczna	18	3,40
infekcje układu oddechowego	17	3,21
zapalenie płuc	14	2,65
infekcje układu moczowego	12	2,27
inne	9	1,70
Razem	98	18,53

Wrodzone wady rozwojowe w grupie 529 dzieci po amniopunkcji genetycznej stwierdzono u 32 noworodków (6,05%). Najczęściej były to: wady ściany jamy brzusznej (u 5 dzieci przepuklina pierścienia pępkowego), wady OUN (rozszerzenie kręgosłupa, małogłowie – u 4 dzieci), wady serca (ASD, VSD, dextrocardia – 3 dzieci), wady układu pokarmowego (2 dzieci), wady układu moczowego (1 dziecko).

W jednym przypadku stwierdzono stopę końsko-szpotawą i w jednym wrodzoną dysplazję stawu biodrowego. U obu pacjentek została wykonana późna amniopunkcja – w 16. tygodniu ciąży w przypadku dziecka ze stwierdzoną po urodzeniu stopą końsko-szpotawą, natomiast w 19. tygodniu ciąży - w przypadku stwierdzonej dysplazji stawu biodrowego.

#### 4. Analiza powikłań w grupie pacjentek po amniopunkcji genetycznej

W grupie 783 pacjentek przeanalizowano dane o powikłaniach, które wystąpiły bezpośrednio po amniopunkcji. U 775 pacjentek (98,98%) nie zaobserwowano powikłań po zabiegu. Załedwie u 8 pacjentek wystąpiły powikłania, co stanowiło 1,02% analizowanej grupy. Najczęściej było to sączenie płynu owodniowego, które wystąpiło u 6 pacjentek (0,77%) (Tab. VI). Spośród analizowanych ośmiu ciężarnych 4 pacjentki (0,51%) były hospitalizowane – jedna z powodu plamienia, trzy z powodu sączenia płynu owodniowego.

Tabela VI. Powikłania występujące bezpośrednio po amniopunkcji.

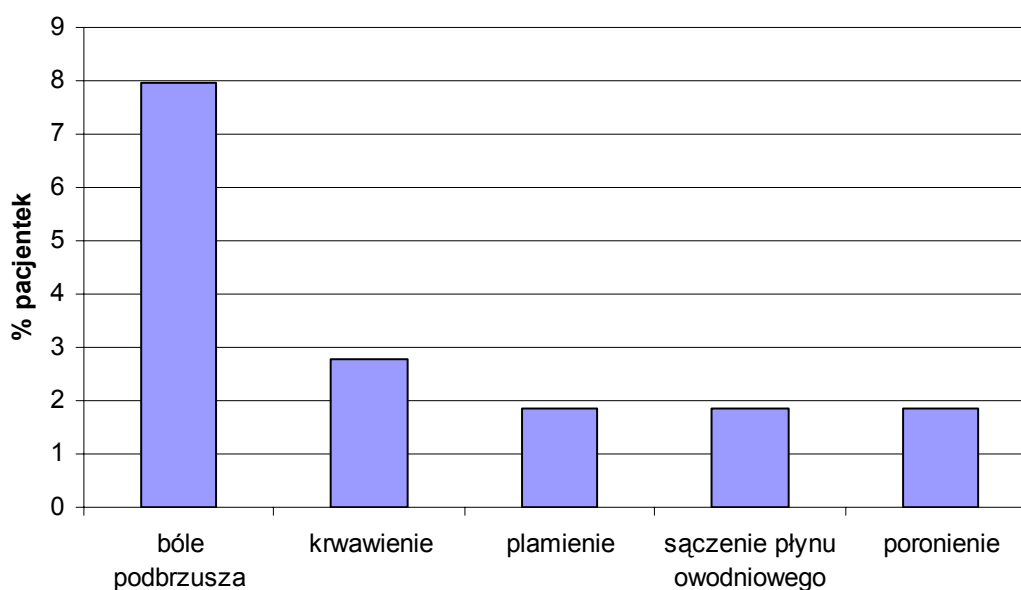
Rodzaj powikłania	n	%
sączenie płynu owodniowego	6	0,78
bóle w podbrzuszu	1	0,12
krwawienie	1	0,12
obumarcie ciąży	0	0
Razem	8	1,02

Dane o powikłaniach, które wystąpiły w ciągu 3 tygodni od wykonanego zabiegu, analizowano w grupie 540 pacjentek, od których uzyskano odpowiedź na ankietę. W analizowanej grupie w trakcie 3 tygodni od zabiegu powikłania wystąpiły u 88 pacjentek (16,30%) (Ryc. 12, Tab. VII). U 43 ciężarnych (7,96%) zaobserwowano bóle podbrzusza, u 25 kobiet (4,62%) plamienie lub krwawienie z dróg rodnych. U 10 ciężarnych (1,85%) doszło do poronienia. U 452 ciężarnych (83,70%) nie stwierdzono powikłań po zabiegu.

Tabela VII. Powikłania po zabiegu do 3 tygodni od wykonanej amniopunkcji.

Rodzaj powikłania	n	%
bóle podbrzusza	43	7,96
Krwawienie	15	2,77
Plamienie	10	1,85
sączenie płynu owodniowego	10	1,85
Poronienie	10	1,85
Razem	88	16,30

Rycina 12. Powikłania po zabiegu do 3 tygodni od wykonanej amniopunkcji.



Dalszy przebieg ciąży analizowano w grupie 525 ciężarnych. Z badanej grupy 540 pacjentek wykluczono ciężarne, u których doszło do poronienia (10 kobiet) lub terminacji ciąży (5 pacjentek).

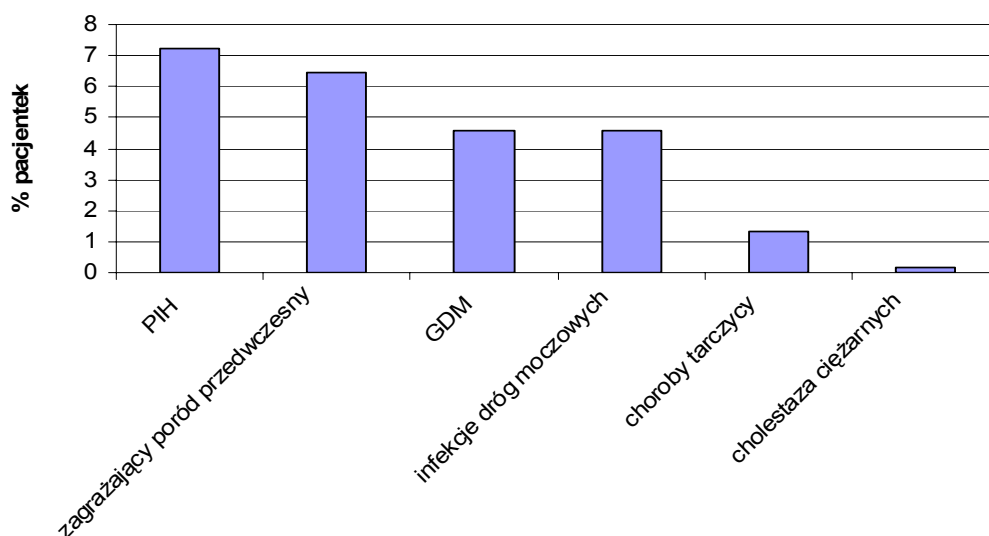
Powikłania w dalszym czasie trwania ciąży dotyczyły 128 ciężarnych, co stanowiło 24,38% analizowanej grupy 525 pacjentek. Najczęściej występującą patologią było nadciśnienie indukowane ciążą stwierdzone u 38 pacjentek (7,24%), następnie zagrażający poród przedwczesny - w 6,48% (Ryc. 13, Tab. VIII).

Tabela VIII. Powikłania w dalszym przebiegu ciąży u pacjentek po amniopunkcji.

Rodzaj powikłania	n	%
PIH	38	7,24
zagrażający poród przedwczesny	34	6,48
GDM	24	4,57
infekcje dróg moczowych	24	4,57
choroby tarczycy	7	1,33
cholestaza ciężarnych	1	0,19
Razem	128	24,38



Rycina 13. Powikłania w dalszym przebiegu ciąży u pacjentek po amniopunkcji.



### 5. Analiza pacjentek, które poroniły po amniopunkcji genetycznej

Powikłania w postaci poronienia przeanalizowano w grupie 783 pacjentek, ze względu na fakt, iż dane o tych poronieniach uzyskano nie tylko z wypełnionych ankiet, ale również bezpośrednio od pacjentek jak i z dokumentacji medycznej.

W analizowanej grupie 783 pacjentek, u których został wykonany zabieg amniopunkcji genetycznej, w 10 przypadkach (1,28%) w ciągu 3 tygodni od zabiegu doszło do poronienia. Poronienie wystąpiło u 7 pacjentek z prawidłowym kariotypem, co stanowi 0,89% badanej grupy, oraz u 3 pacjentek z nieprawidłowym kariotypem (0,38%).

U grupie 3 pacjentek z nieprawidłowym wynikiem badania cytogenetycznego dwukrotnie była to aberracja liczbowa: monosomia chromosomu X (pacjentka nr 3), trisomia chromosomu 13 (pacjentka nr 10), natomiast u 1 pacjentki aberracja strukturalna pod postacią inwersji pericentrycznej (pacjentka nr 6) (Tab. IX).

W grupie 783 pacjentek nieprawidłowy kariotyp uzyskano u 30 pacjentek. Zatem u 753 ciężarnych z prawidłowym wynikiem badania cytogenetycznego poronienie wystąpiło u 7 pacjentek, co stanowi 0,93%, a w grupie 30 ciężarnych z nieprawidłowym kariotypem poronienie wystąpiło w 3 przypadkach – 10%.

Amniopunkcja u pacjentek, które poroniły, była wykonana między 14. a 16. tygodniem ciąży (średnio w  $14,60 \pm 0,84$  tygodniu ciąży). W 8 przypadkach była to amniopunkcja wczesna, zaś w 2 - późna.

Średni wiek pacjentek wynosił  $36 \pm 7,73$  lat (od 21 do 43 lat). U większości pacjentek wskazaniem do wykonania amniopunkcji był wiek ciężarnej - 8 przypadków (80%).

W analizowanej grupie poronienie miało miejsce między 15. a 21. tygodniem ciąży, średnio w  $18,40 \pm 2,27$  tygodniu ciąży (Tab. IX).

W wyniku badania histopatologicznego u 3 pacjentek (pacjentka nr 3, 4, 6) stwierdzono w doczesnej łożyska i błon płodowych wieloogniskową martwicę i ropnie. W płycie łożyska występowało włóknienie, złogi substancji włóknikowatej i dość liczne zlepy kosmków, natomiast w przestrzeniach międzykosmkowych nacieki zapalne z komórek jednojądrowych. Wynik badania histopatologicznego u tych pacjentek sugerował istnienie stanu zapalnego.

Tabela IX. Charakterystyka pacjentek z poronieniem po amniopunkcji.

Lp.	Wiek pacjentki (lat)	Tydzień ciąży - wykonania zabiegu	Rodzaj ap	Wskazanie do amniopunkcji	Wynik kariotypu	Tydzień ciąży - w momencie poronienia
1	40	14	wczesna	wiek	prawidłowy	20
2	21	14	wczesna	wada OUN w poprzedniej ciąży	prawidłowy	17
3	23	14	wczesna	wada płodu w obecnej ciąży	nieprawidłowy - z. Turnera	17
4	40	16	późna	wiek	prawidłowy	21
5	36	16	późna	wiek	prawidłowy	20
6	41	15	wczesna	wiek	nieprawidłowy - aber. strukt.	19
7	42	15	wczesna	wiek	prawidłowy	15
8	43	14	wczesna	wiek	prawidłowy	19
9	37	14	wczesna	wiek	prawidłowy	21
10	37	14	wczesna	wiek, nieprawidłowe NT	nieprawidłowy - z. Patau	15

## 6. Analiza pacjentek z poronieniem indukowanym po amniopunkcji genetycznej

Spośród 783 ciężarnych, u których wykonano zabieg amniopunkcji genetycznej, w pięciu przypadkach dokonano terminacji ciąży (Tab. X).

Średni wiek tych pacjentek wynosił  $29,60 \pm 8,02$  lat (od 24 do 43 lat). Amniopunkcję wykonano u nich średnio w  $16,2 \pm 0,84$  tygodniu ciąży.

Tabela X. Charakterystyka pacjentek z poronieniem indukowanym po amniopunkcji.

Lp.	Wiek pacjentki (lat)	Tydzień ciąży - wykonania zabiegu	Rodzaj ap	Wskazanie do amniopunkcji	Wynik kariotypu	Tydzień ciąży - poronienia indukowanego
1	24	17	późna	wada płodu w obecnej ciąży	prawidłowy	17
2	26	16	późna	nieprawidłowe NT	nieprawidłowy - z. Downa	19
3	24	16	późna	wada płodu w obecnej ciąży	nieprawidłowy - z. Tunera	20
4	31	15	wczesna	wada płodu w obecnej ciąży	prawidłowy	15
5	43	17	późna	wiek	nieprawidłowy - z. Downa	20

U 3 pacjentek wynik kariotypu uzyskanego z pobranego płynu owodniowego był nieprawidłowy, natomiast u 2 pozostałych stwierdzono ciężkie, letalne wady płodu, które stanowiły wskazanie do ukończenia ciąży.

## 7. Analiza pacjentek z nieprawidłowym wynikiem badania cytogenetycznego.

W grupie 783 ciężarnych u 30 pacjentek (3,83%) otrzymano nieprawidłowy kariotyp płodu (Tab. XI).

Aberracje liczbowe stwierdzono w 21 przypadkach (2,68%): monosomia chromosomu X w 7 przypadkach (0,89%), trisomia chromosomu 21 w 6 przypadkach (0,77%), zespół Klinefeltera w 4 przypadkach (0,51%), trisomia chromosomu 13 u 3 pacjentek (0,38%), dodatkowy chromosom X w 1 przypadku (0,13%).

Aberracje strukturalne wystąpiły w 9 przypadkach, co stanowiło 1,15% analizowanej grupy 783 pacjentek, u których wykonano amniopunkcję genetyczną. Inwersje pericentryczne wystąpiły u 5 pacjentek (0,64%), natomiast translokacje u 4 pacjentek (0,51%) (Tab. XI).

Średni wiek pacjentek w grupie z nieprawidłowym wynikiem badania cytogenetycznego wynosił  $33,40 \pm 7,86$  lat.

Amniopunkcja została wykonana między 13. a 19. tygodniem ciąży (średnio w  $15,43 \pm 1,41$  tygodniu ciąży).

Najczęstszym wskazaniem do wykonania zabiegu był w tej grupie wiek pacjentki powyżej 34 lat – u 18 ciężarnych, co stanowiło 60% grupy pacjentek z nieprawidłowym kariotypem. U 7 ciężarnych (23,33%) wskazaniem do wykonania zabiegu była wada płodu w obecnej ciąży stwierdzona podczas badania ultrasonograficznego.

Dane o dalszym przebiegu ciąży uzyskano od 16 pacjentek. U 10 z nich ciąża zakończyła się porodem. Trzy pacjentki urodziły przed 28. tygodniem ciąży, jedna - w 37. tygodniu ciąży, natomiast 6 - w terminie porodu.

U 3 ciężarnych ciąża zakończyła się poronieniem samoistnym, u kolejnych 3 dokonano terminacji ciąży.

Tabela XI. Charakterystyka pacjentek z nieprawidłowym wynikiem badania cytogenetycznego.

Lp	Wiek pacjentki (lat)	Tydzień ciąży - wykonania ap	Rodzaj ap	Wskazanie	Kariotyp	Losy ciąży
1	19	15	wczesna	wada płodu w obecnej ciąży	z. Turnera	Nz
2	37	13	wczesna	wiek	z. Downa	Nz
3	27	14	wczesna	nosicielka translokacji (13;18); poprzednie dziecko z. Pataua	aber. strukt.	Nz
4	20	14	wczesna	wada płodu w obecnej ciąży	z. Turnera	cc 42 tc
5	39	16	późna	wiek	z. Downa	Nz
6	46	14	wczesna	wiek	z. Downa	Nz
7	37	14	wczesna	wiek	aber. strukt.	cc 39 tc
8	40	15	wczesna	wiek	z. Pataua	Nz
9	35	16	późna	wiek	aber. strukt.	Nz
10	36	17	późna	wiek	z. Turnera	Nz
11	23	14	wczesna	wada płodu w obecnej ciąży	z. Turnera	poronienie
12	42	18	późna	wiek, wada płodu w obecnej ciąży	z. Klinefeltera	Nz
13	39	14	wczesna	wiek	z. Klinefeltera	cc 26 tc
14	35	15	wczesna	wiek	z. Klinefeltera	Nz
15	33	15	wczesna	wada OUN w poprzedniej ciąży	aber. strukt.	Nz
16	42	16	późna	wiek	dodatkowy chromosom X	cc 41 tc
17	40	15	wczesna	wiek	z. Pataua	p. fizjol. 37 tc
18	26	16	późna	nieprawidłowe NT	z. Downa	por. induk.
19	41	15	wczesna	wiek	aber. strukt.	poronienie
20	24	16	późna	wada płodu w obecnej ciąży	z. Turnera	por. induk.
21	34	19	późna	psychologiczne	aber. strukt.	Nz
22	23	16	późna	obciążający wywiad położniczy	aber. strukt.	p. fizjol. 41 tc
23	43	17	późna	wiek	z. Downa	por. induk.
24	37	16	późna	wiek	z. Klinefeltera	p. fizjo. 41 tc
25	20	16	późna	psychologiczne	aber. strukt.	p. fizjol. 42 tc
26	30	15	wczesna	wada płodu w obecnej ciąży	z. Turnera	p. fizjol. 27 tc
27	23	18	późna	wada płodu w obecnej ciąży	z. Turnera	p. fizjol. 24 tc
28	39	16	późna	wiek	z. Downa	Nz
29	35	14	wczesna	wiek	aber. strukt.	Nz
30	37	14	wczesna	wiek	z. Pataua	poronienie

Nz - brak danych

cc - cięcie cesarskie

p. fizjol. - poród fizjologiczny

por. induk. - poronienie indukowane

aber. strukt. - aberracja strukturalna

## 8. Ocena zależności wystąpienia poronienia po amniopunkcji od poszczególnych czynników

W grupie 783 pacjentek, u których wykonano zabieg amniopunkcji genetycznej, przeanalizowano wpływ poszczególnych czynników na wystąpienie poronienia, które stwierdzono u 10 ciężarnych (1,28%).

Pacjentki, które poroniły miały średnio  $36 \pm 7,73$  lat (od 21 do 43 lat), natomiast 773 ciężarne, które nie poroniły po zabiegu amniopunkcji genetycznej, były w wieku  $36,59 \pm 5,74$  lat. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy porównując wiek w obu grupach (test t-Studenta  $p=0,746$ ).

Wszystkie poronienia wystąpiły tylko w grupie pacjentek, u których płyn owodniowy pobrano podczas pierwszego wkłucia, a zatem wykonywanie kilku wkłuć nie miało wpływu na wystąpienie poronienia po zabiegu.

Żadne poronienie nie nastąpiło w grupie pacjentek, u których wykonano zabieg amniopunkcji nakłuwając łożysko, co wskazuje, że wykonanie amniopunkcji z nakłuciem łożyska nie wpływa na wzrost odsetka poronień po zabiegu.

Dokonano analizy wpływu poszczególnych czynników na wystąpienie poronienia samoistnego w grupie pacjentek po amniopunkcji genetycznej (Tab. XII - XIV).

Tabela XII. Zależność między usadowieniem łożyska a wystąpieniem poronienia po amniopunkcji.

Usadowienie łożyska (ściana macicy)	Liczba poronień		Liczebność grupy	
	n	%	n	%
ściana przednia	2	0,63	317	40,49
ściana tylna	6	1,63	367	46,87
dno macicy	2	3,64	55	7,02
ściana boczna	0	0	44	5,62
Razem	10	5,9	783	100

Różnica statystyczna test Fishera  $p=0,221$  (NS).

Tabela XIII. Zależność między barwą płynu owodniowego a wystąpieniem poronienia po amniopunkcji.

Barwa płynu owodniowego	Liczba poronień		Liczebność grupy	
	n	%	n	%
czysty	10	1,3	768	98,08
lekko podbarwiony krwią	0	0	7	0,89
mocno podbarwiony krwią	0	0	5	0,64
brunatny	0	0	3	0,38
Razem	10	1,3	783	100

Różnica statystyczna test Chi<sup>2</sup> p= 0,978 (NS).

Tabela XIV. Wystąpienie poronienia po amniopunkcji w zależności od wywiadu, sposobu i rodzaju wykonania amniopunkcji oraz typu ciąży.

		Liczba poronień		Liczebność grupy		Różnica statystyczna test Fishera
		n	%	n	%	
poronienie samoistne w wywiadzie		5	2,16	231	29,50	p=0,140 NS
rodzaj amniopunkcji	wczesna	8	1,84	435	55,56	p=0,104 NS
	późna	2	0,57	348	44,44	
nakłucie przez łożysko	tak	0	0	231	29,54	NM
	nie	10	1,81	552	70,46	
typ ciąży	pojedyncza	10	1,30	772	98,60	p=0,867 NS
	mnoga	0	0	11	1,4	

Tabela XV. Wystąpienie poronienia po amniopunkcji w zależności od wyniku badania cytogenetycznego.

Kariotyp	Liczba poronień		Liczebność grupy		Różnica statystyczna test Fishera
	n	%	n	%	
prawidłowy	7	0,93	753	96,17	p=0,005 IS
nieprawidłowy	3	10	30	3,83	

Tabela XVI. Wystąpienie poronienia po amniopunkcji w zależności od wieku pacjentek.

Wiek pacjentek	Liczba poronień		Liczebność grupy		Różnica statystyczna test Fishera
	n	%	n	%	
do 34. roku życia	2	1,11	180	22,99	p=0,587    NS
od 35. roku życia	8	1,33	603	77,01	

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej (NS) zależności między wystąpieniem poronienia a następującymi czynnikami:

1. rodzajem wykonanej amniopunkcji (wczesna, późna),
2. wiekiem pacjentki - grupa pacjentek do 34. roku życia i w grupie pacjentek w wieku od 35. roku życia,
3. poronieniami samoistnymi w wywiadzie,
4. liczbą wkłuć podczas pobierania płynu owodniowego,
5. barwą pobranego płynu owodniowego,
6. usadowieniem łożyska,
7. liczbą płodów (ciąża pojedyncza, bliźniacza).

Stwierdzono natomiast statystycznie znamiennej (IS) zależność między wystąpieniem poronienia a wynikiem kariotypu płodu. Znamienne wyższy odsetek poronień wykazano u ciężarnych z nieprawidłowym wynikiem badania cytogenetycznego płodu (test Fishera  $p=0,005$ ).

### 9. Porównanie grupy pacjentek po amniopunkcji wczesnej i późnej

W grupie 783 pacjentek dokonano podziału na grupę pacjentek, u których wykonano wczesną amniopunkcję (435 pacjentek - 55,56%), oraz grupę pacjentek po amniopunkcji późnej - 348 pacjentek (44,44%).

Spośród tych pacjentek wyodrębniono grupę 540 pacjentek, które odpowiedziały na ankietę dotyczącą przebiegu ciąży po zabiegu. Pacjentki po amniopunkcji wczesnej stanowiły 55,92% analizowanej grupy (302 ciężarne), po amniopunkcji późnej - 44,07% (238 ciężarnych). W grupie 540 ciężarnych poddano analizie powikłania, które wystąpiły do 3 tygodni od amniopunkcji.

Analizując dane dotyczące dalszego przebiegu ciąży (po upływie 3 tygodni od wykonania zabiegu) oraz porodu wykluczono grupę 15 pacjentek, u których



doszło do poronienia lub terminacji ciąży. Poddano analizie 525 pacjentek uwzględniając rodzaj wykonanej amniopunkcji, w tym: 293 pacjentki po amniopunkcji wczesnej i 232 - po późnej.

Dokonano porównania obu grup biorąc po uwagę powikłania występujące po amniopunkcji, dalszy przebieg ciąży, rodzaj i powikłania podczas porodu oraz choroby noworodka (Tab. XVII-XX).

Tabela XVII. Porównanie częstości występowania powikłań w trakcie ciąży w grupie pacjentek po amniopunkcji wczesnej i późnej.

Powikłanie	Amniopunkcja wczesna		Amniopunkcja późna		Różnica statystyczna test Fishera	
	n	%	n	%		
bóle podbrzusza	27	8,94	16	6,72	p =0,34	NS
plamienie	6	1,99	4	1,68	p =0,53	NS
krwawienie	11	3,64	4	1,68	p =0,17	NS
sączenie płynu owodniowego	8	2,65	2	0,84	p=0,10	NS
poronienie	8	2,6	2	0,8	p=0,12	NS
zagrożający poród przedwczesny	17	5,80	17	7,33	p =0,48	NS
Razem	77	25,62	45	19,05		

Tabela XVIII. Porównanie częstości wystąpienia porodu przedwczesnego w grupie pacjentek po amniopunkcji wczesnej i późnej.

	Amniopunkcja wczesna		Amniopunkcja późna		Różnica statystyczna test Fishera	
	n	%	n	%		
poród przedwczesny	61	20,82	44	18,97	p =0,60	NS

W grupie pacjentek po amniopunkcji wczesnej poród odbył się średnio w  $38,52 \pm 3,99$  tygodniu ciąży, w porównaniu do grupy pacjentek po amniopunkcji późnej w  $38,35 \pm 3,27$  tygodniu ciąży, różnica statystycznie niezamienna test t-Studenta  $p=0,61$  (NS).

Tabela XIX. Porównanie sposobu ukończenia ciąży w grupie pacjentek po amniopunkcji wczesnej i późnej.

Sposób ukończenia ciąży	Amniopunkcja wczesna		Amniopunkcja późna		Różnica statystyczna test Fishera
	n	%	n	%	
cięcie cesarskie	102	34,81	96	41,38	p =0,12 NS
poród fizjologiczny	186	63,48	135	58,20	p =0,22 NS
poród kleszczowy	5	1,71	1	0,43	p=0,17 NS
Razem	293	100	232	100	

Tabela XX. Porównanie częstości wystąpienia chorób układu oddechowego u noworodka w grupie pacjentek po amniopunkcji wczesnej i późnej.

Rodzaj infekcji	Amniopunkcja wczesna		Amniopunkcja późna		Różnica statystyczna test Chi <sup>2</sup>
	n	%	n	%	
zapalenie płuc	9	3,07	5	2,16	p=0,52 NS
infekcje dróg oddechowych	11	3,75	6	2,59	P=0,45 NS
Razem	20	6,82	11	4,75	

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej zależności porównując grupę pacjentek po amniopunkcji wczesnej i późnej w zależności od wystąpienia:

1. powikłań po zabiegu, które wystąpiły w terminie do 3 tygodni od wykonania amniopunkcji: bóle podbrzusza, plamienia, krwawienia, sączenie płynu owodniowego, poronienia,
2. cech zagrażającego porodu przedwczesnego,
3. tygodnia ciąży, w którym dokonał się poród,
4. wystąpienia porodu przedwczesnego,
5. sposobu ukończenia ciąży (poród fizjologiczny, cięcie cesarskie, poród kleszczowy),
6. chorób płuc u noworodka (infekcje górnego układu oddechowego, zapalenie płuc).

## 10. Ocena wpływu nakłucia łożyska podczas amniopunkcji na wystąpienie powikłań po zabiegu

U 552 pacjentek (70,50%) dokonano zabiegu nie nakłuwając łożyska, zaś u 231 pacjentek (29,50%) pobrano płyn owodniowy nakłuwając łożysko.

W analizowanej grupie 540 pacjentek, które odpowiedziały na ankietę, u 156 dokonano zabiegu z nakłuciem łożyska (28,89%), natomiast u pozostałych 384 bez nakłucia łożyska (71,11%).

Przeanalizowano wpływ nakłucia łożyska podczas zabiegu na wystąpienie następujących powikłań: plamienia, krwawienia, bólu podbrzusza oraz sączenia płynu owodniowego, wystąpienia poronienia (Tab. XXI).

Tabela XXI. Zależność między nakłuciem łożyska a powikłaniami po amniopunkcji.

Powikłanie	Grupa pacjentek z nakłuciem łożyska		Grupa pacjentek bez nakłucia łożyska		Różnica statystyczna test Chi <sup>2</sup>	
	n	%	n	%		
plamienia	1	0,64	9	2,34	p=0,165	NS
krwawienia	5	3,21	10	2,60	p=0,446	NS
bóle podbrzusza	14	8,97	29	7,55	p=0,346	NS
sączenie płynu owodniowego	4	2,56	6	1,56	p=0,370	NS
poronienie	0	0	10	2,60		NM
Razem	24	15,38	64	16,65		

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej zależności między wystąpieniem wczesnych powikłań po zabiegu, takich jak: plamienia, krwawienia, bóle podbrzusza, sączenie płynu owodniowego, poronienie w grupie pacjentek, u których nakłuto łożysko podczas zabiegu, w porównaniu do grupy ciężarnych, u których dokonano pobrania płynu owodniowego bez nakłucia łożyska.

## 11. Porównanie grupy pacjentek poniżej 34. roku życia i w wieku 35 lat i starszych, u których wykonano amniopunkcję genetyczną

W analizowanej grupie 540 pacjentek dokonano podziału na grupę pacjentek poniżej 34 roku życia i na grupę ciężarnych w wieku 35 lat i starszych.

Przeanalizowano zależność występowania powikłań po amniopunkcji uwzględniając podział na 2 grupy wiekowe.

Pacjentki poniżej 35. roku życia stanowiły 22,60% (122 pacjentki), natomiast w wieku  $\geq 35$  lat - 77,40% (418 kobiet).

Dane dotyczące dalszego przebiegu ciąży i porodu analizowano w grupie 525 pacjentek (bez 15 pacjentek z poronieniem samoistnym lub indukowanym) – 116 pacjentek do 34. roku życia oraz 409 pacjentek od 35. roku życia (Tab. XXII - XXVI).

Tabela XXII. Porównanie rodzaju amniopunkcji w grupie pacjentek do 34. roku życia i od 35. roku życia.

Rodzaj amniopunkcji	Pacjentki do 34. rż		Pacjentki od 35. rż		Różnica statystyczna test Chi <sup>2</sup>
	n	%	n	%	
wczesna	64	52,46	238	56,94	p=0,38    NS
późna	58	47,54	180	43,06	

W grupie pacjentek do 34. roku życia amniopunkcja została wykonana średnio w  $14,76 \pm 1,49$  tygodniu ciąży w porównaniu do grupy pacjentek po amniopunkcji późnej w  $14,59 \pm 1,53$  tygodniu ciąży, różnica statystycznie niezamienna test t-Studenta p=0,275 (NS).

Tab XXIII. Porównanie częstości występowania powikłań po zabiegu w grupie pacjentek do 34. roku życia i od 35. roku życia, u których wykonano amniopunkcję genetyczną.

Powikłanie	Pacjentki do 34. rż		Pacjentki od 35. rż		Różnica statystyczna test Chi <sup>2</sup>
	n	%	n	%	
poronienie	2	1,64	8	1,91	p=0,84    NS
bóle podbrzusza	19	15,57	24	5,74	p=0,001    IS
plamienie	1	0,81	9	2,15	p=0,3    NS
krwawienie	4	3,28	11	2,63	p=0,45    NS
sączenie płynu owodniowego	0	0	10	2,39	p=0,09    NS
Razem	26	21,3	62	14,82	

Tabela XXIV. Porównanie częstości występowania powikłań w trakcie ciąży w grupie pacjentek do 34. roku życia i od 35. roku życia, u których wykonano amniopunkcję genetyczną.

Powikłanie	Pacjentki do 34. rż		Pacjentki od 35. rż		Różnica statystyczna	
	n	%	n	%	test Chi <sup>2</sup>	
PIH	4	3,45	34	8,31	p=0,07	NS
GDM	4	3,45	20	4,89	p=0,51	NS
infekcja dróg moczowych	2	1,72	22	5,38	p=0,10	NS
zagrożający poród przedwczesny	16	13,79	18	4,40	p=0,001	IS
choroby tarczycy	5	4,31	2	0,50	p=0,007	IS
cholestaza ciężarnych	0	0	1	0,24	p=0,56	NS
Razem	31	26,72	97	23,72		

Tabela XXV. Porównanie częstości wystąpienia porodu przedwczesnego w grupie pacjentek do 34. roku życia i od 35. roku życia, u których wykonano amniopunkcję genetyczną.

Grupa pacjentek	do 34. roku życia		od 35. roku życia		Różnica statystyczna	
	n	%	n	%	test Chi <sup>2</sup>	
poród przedwczesny	23	19,82	82	20,05	p=0,958	NS

W grupie pacjentek do 34. roku życia poród odbył się średnio w  $38,09 \pm 4,30$  tygodniu ciąży, natomiast w grupie pacjentek od 35. roku życia w  $38,55 \pm 3,50$ , różnica statystycznie niezamienna test t-Studenta  $p=0,24$  (NS).

Tabela XXVI. Porównanie sposobu ukończenia ciąży i powikłań podczas porodu w grupie pacjentek do 34. roku życia i od 35. roku życia, u których wykonano amniopunkcję genetyczną.

Sposób ukończenia ciąży	Pacjentki do 34. rż		Pacjentki od 35. rż		Różnica statystyczna test Chi <sup>2</sup>	
	n	%	n	%		
poród fizjologiczny	85	73,27	236	57,70	p=0,001	IS
poród kleszczowy	1	0,86	5	1,22	p=0,75	NS
inne powikłania por.fizjol.	2	1,72	7	1,71	p=0,99	NS
cięcie cesarskie	30	25,86	168	41,08	p=0,003	IS

Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy porównując w obu grupach rodzaj amniopunkcji, tydzień ciąży, w którym wykonano zabieg, a także wystąpienie poronienia samoistnego po zabiegu.

Powikłania: plamienia, krwawienia, sączenie płynu owodniowego wystąpiły z podobną częstością w obu grupach, również nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy.

Z powikłań, które wystąpiły po zabiegu, bóle brzucha wystąpiły statystycznie znamienne częściej w grupie pacjentek do 34. roku życia (15,57% vs 5,74%) – test Chi<sup>2</sup> p=0,001.

W dalszym przebiegu ciąży porównano wystąpienie takich powikłań jak: nadciśnienie indukowane ciążą, cukrzyca ciężarnych, infekcje dróg moczowych, cholestaza ciężarnych. Powikłania te występowały z podobną częstością w obu grupach.

Stwierdzono, że cechy zagrażającego porodu przedwczesnego, a także choroby tarczycy występowały statystycznie znamienne częściej w grupie pacjentek do 34. roku życia (test Chi<sup>2</sup> p= 0,001 dla porodu przedwczesnego i p=0,007 dla chorób tarczycy).

U pacjentek do 34. roku życia znamienne statystycznie częściej poród odbył się siłami i drogami natury w porównaniu do grupy pacjentek od 35. roku życia (73,27% vs 57,70%). Powikłania porodu fizjologicznego występowały z podobną częstością w obu grupach (1,72% vs 1,71%). Cięcie cesarskie wykonano u 168 w grupie pacjentek starszych (41,08%) i u 30 w grupie młodszych (25,86%) – statystycznie znamienne różnica (test Chi<sup>2</sup> p=0,003).

W grupie pacjentek od 35. roku życia wiek był w 33,93% (57 kobiet) wskazaniem do cięcia cesarskiego. Ze wskazań położniczych najczęściej przyczyną operacyjnego ukończenia ciąży były: cechy zagrażającej zamartwicy wewnątrzmacicznej płodu w 14,88% - 25 pacjentek, nieprawidłowe położenie płodu – 12,5% (21 kobiet) oraz nadciśnienie indukowane ciążą – w 10,71% (18 pacjentek) (Tab. XXVII). W obu grupach przeanalizowano tylko główne wskazanie do ukończenia ciąży cięciem cesarskim.

W grupie pacjentek do 34. roku życia najczęstszym wskazaniem do cięcia cesarskiego były cechy zagrażającej zamartwicy wewnątrzmacicznej płodu w 43,33% (13 ciężarnych), a następnie brak postępu porodu w 26,67% (8 ciężarnych).

Tabela XXVII. Przyczyna cięcia cesarskiego w grupie pacjentek do 34. roku życia i od 35. roku życia, u których wykonano amniopunkcję genetyczną.

Wskazanie do cięcia cesarskiego	Pacjentki do 34. rż		Pacjentki od 35. rż	
	n	%	n	%
wiek	0	0	57	33,93
zagrażająca zamartwica wewnątrzmaciczna płodu	13	43,33	25	14,88
infekcja wewnątrzmaciczna	1	3,33	10	5,95
nieprawidłowe położenie płodu	1	3,33	21	12,5
oddzielenie łożyska prawidłowo usadowionego	0	0	7	4,17
brak postępu porodu	8	26,67	10	5,95
PIH, HA	1	3,33	18	10,71
obciążony wywiad położniczy	3	10	9	5,36
zagrażające pęknięcie m. macicy	0	0	2	1,19
nieprawidłowa budowa miednicy	2	6,67	4	2,38
przyczyny pozapłożnicze	1	3,33	5	2,98
Razem	30	100	168	100

W obu grupach nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy porównując częstość występowania wad wrodzonych oraz chorób noworodka (Tab. XXVIII).

Średnia masa urodzeniowa dziecka w grupie noworodków pacjentek do 34. roku życia wyniosła  $3292,90 \pm 879$  g, natomiast w grupie dzieci ciężarnych od 35.

roku życia  $3398,40 \pm 637g$ , różnica statystycznie nieznamienista test t-Studenta  $p=0,154$ .

Tabela XXVIII. Porównanie dzieci matek po amniopunkcji do 34. roku życia i od 35. roku życia pod względem występowania wad wrodzonych i chorób w okresie noworodkowym.

Rodzaj patologii	Pacjentki do 34. rż		Pacjentki od 35. rż		Różnica statystyczna test Chi <sup>2</sup>	
	n	%	n	%		
wada wrodzona noworodka	11	9,48	21	5,13	p=0,08	NS
choroba noworodka	22	18,97	76	18,58	p=0,925	NS

W grupie pacjentek do 34. roku życia dzieci najczęściej chorowały na hiperbilirubinemię oraz infekcję wewnątrzmaciczną (5,17%) zaś w grupie pacjentek od 35. roku życia na hiperbilirubinemię (5,34%) i infekcje układu oddechowego (3,42%). W obu grupach zapalenie płuc oraz inne infekcje górnych dróg oddechowych wystąpiły z podobną częstością (6,04% vs 5,86%) (Tab. XXIX).

Tabela XXIX. Choroby noworodków matek po amniopunkcji w grupie pacjentek do 34. roku życia i od 35. roku życia.

Rodzaj choroby	Pacjentki do 34. rż		Pacjentki od 35. rż	
	n	%	n	%
hiperbilirubinemia	6	5,17	22	5,34
zapalenie płuc	4	3,45	10	2,44
infekcje układu oddechowego	3	2,59	14	3,42
infekcje układu moczowego	2	1,72	10	2,44
infekcja wewnątrzmaciczna	6	5,17	12	2,93
Inne	1	0,86	8	1,961
Razem	22	18,97	76	18,56

## 12. Porównanie grupy pacjentek po amniopunkcji z grupą kontrolną

Z grupy 540 pacjentek, u których wykonano zabieg amniopunkcji i które odpowiedziały na ankietę, wyodrębniono grupę 219 ciężarnych od 35. roku życia.

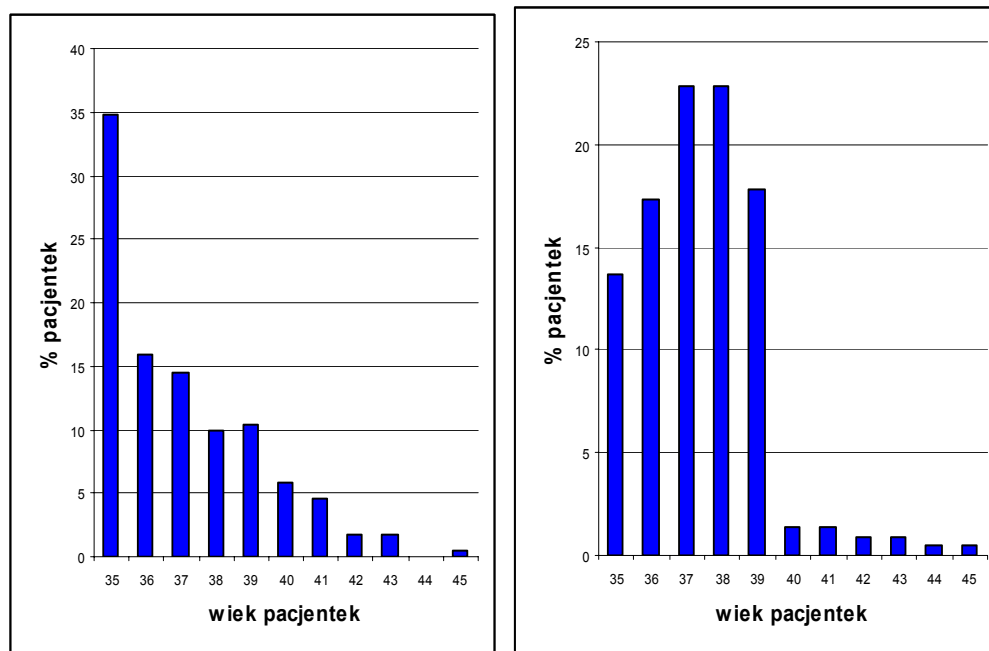


Pacjentki były średnio w wieku  $37,4 \pm 1,7$  lat. W grupie kontrolnej stanowiącej 221 ciężarnych, u których nie wykonano amniopunkcji genetycznej, średni wiek wynosił  $37,05 \pm 2,18$ . Wiek pacjentek nie różnił się statystycznie znamienne (test t-Studenta  $p=0,06$ ), (Ryc. 14).

Rycina 14. Rozkład wieku pacjentek w grupie kontrolnej (A) i badanej i (B).

A.

B.



Analizując poronienia samoistne w wywiadzie w obu grupach stwierdzono znamienne częstsze występowanie poronień w grupie pacjentek po amniopunkcji (test  $\chi^2 p=0,002$ ), (Tab. XXX).

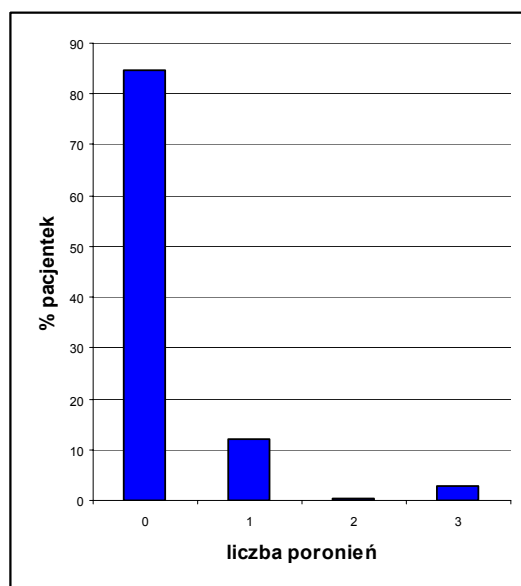
Tabela XXX. Poronienia samoistne w wywiadzie w grupie badanej i kontrolnej.

Wywiad	Grupa kontrolna		Grupa badana		Różnica statystyczna test $\chi^2$	
	n	%	n	%		
poronienie samoistne	34	15,38	60	27,39	$p=0,002$	IS

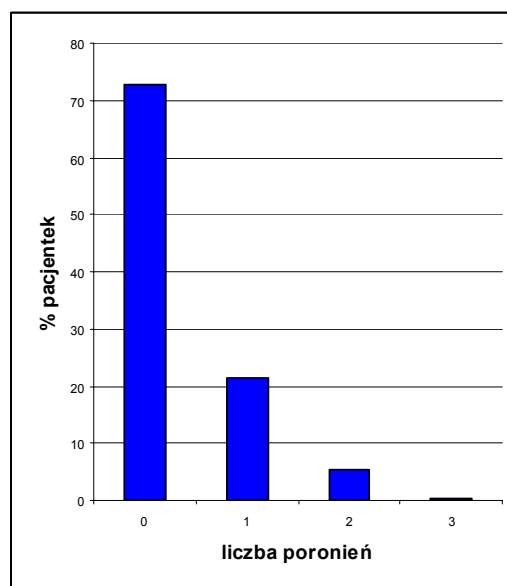
Uwzględniając liczbę poronień samoistnych w wywiadzie również stwierdzono statystycznie znamienne różnicę porównując obie grupy (test  $\chi^2 p=0,000$ ) (Ryc. 15).

Rycina 15. Rozkład liczby poronień samoistnych w wywiadzie w grupie kontrolnej (A) i badanej (B).

A.



B.



Analizując przebieg poprzednich ciąż stwierdzono, że w obu grupach u ponad 93% pacjentek poprzednie ciąże przebiegały bez powikłań. W grupie kontrolnej powikłania wystąpiły u 8 pacjentek (4,31%), natomiast w grupie badanej u 12 pacjentek – 6,63% (Tab. XXXI).

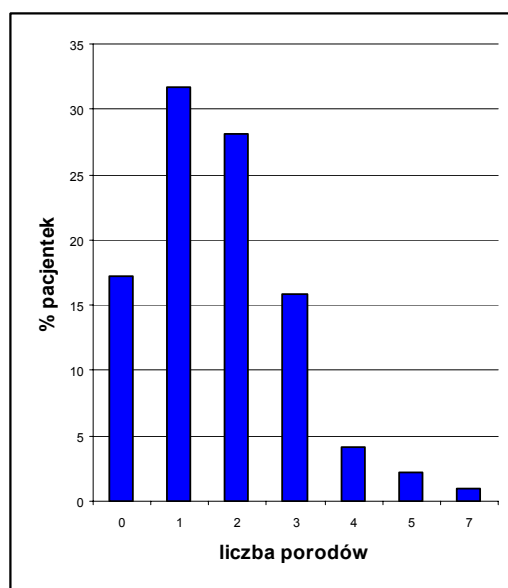
Tabela XXXI. Przebieg poprzednich ciąż w grupie badanej i kontrolnej.

Powikłania poprzednich ciąż	Grupa kontrolna		Grupa badana	
	n	%	n	%
bez powikłań	178	95,7	169	93,37
zagrożające poronienie	4	2,15	4	2,21
PIH	2	1,08	3	1,66
inne	2	1,08	5	2,76

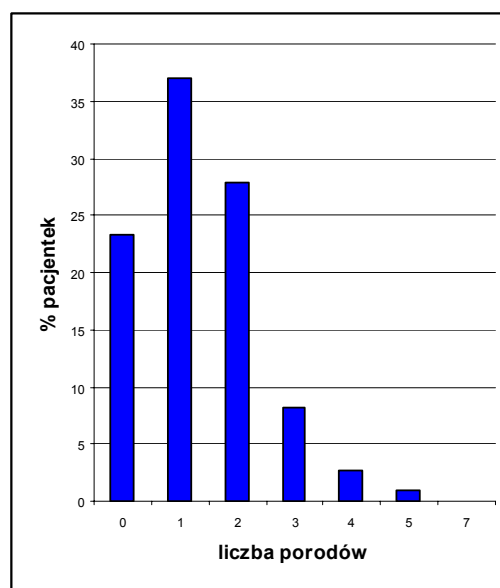
Analizując liczbę poprzednich porodów nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy porównując obie grupy (test  $\chi^2$   $p=0,09$ ). Większość pacjentek w obu grupach rodziło raz (31,67% vs 36,99%) lub dwa razy (28,05% vs 27,85%) (Ryc. 16).

Rycina 16. Rozkład liczby porodów w grupie kontrolnej (A) i badanej (B).

A.



B.



Częstość wystąpienia poronienia rozpatrywano w grupie 219 pacjentek po amniopunkcji i u 221 pacjentek w grupie kontrolnej. Natomiast dalszy przebieg ciąży i dane uzyskane o porodzie i noworodku analizowano w grupie 211 pacjentek po amniopunkcji i 209 ciężarnych w grupie kontrolnej. Nie brano pod uwagę 8 ciężarnych z grupy badanej i 12 z grupy kontrolnej, u których doszło do poronienia (Tab. XXXII- XXXIV).

Tabela XXXII. Wystąpienie poronienia w grupie pacjentek po amniopunkcji i w grupie kontrolnej.

Zakończenie ciąży	Grupa kontrolna		Grupa badana		Różnica statystyczna test Chi <sup>2</sup>	
	n	%	n	%		
poronienie	12	5,43	8	3,79	p=0,37	NS

Tabela XXXIII. Analiza częstości występowania powikłań ciąży w grupie pacjentek po amniopunkcji i w grupie kontrolnej.

Powikłanie	Grupa kontrolna		Grupa badana		Różnica statystyczna test Chi <sup>2</sup>	
	n	%	n	%		
PIH	10	4,78	16	7,58	p=0,23	NS
GDM	7	3,35	11	5,21	p=0,35	NS
infekcje dróg moczowych	7	3,35	13	6,16	p=0,18	NS
zagrożający poród przedwczesny	6	2,87	7	3,32	p=0,79	NS
choroby tarczycy	1	0,48	2	0,95	p=0,57	NS
cholestaza ciężarnych	2	0,96	1	0,47	p=0,56	NS
hospitalizacja w trakcie ciąży	29	13,88	27	12,80	p=0,75	NS
Razem	62	29,67	77	36,49		

Tabela XXXIV. Porównanie sposobu ukończenia ciąży i powikłań porodu fizjologicznego w grupie pacjentek po amniopunkcji i w grupie kontrolnej.

Sposób ukończenia ciąży	Grupa kontrolna		Grupa badana		Różnica statystyczna test Chi <sup>2</sup>	
	n	%	n	%		
poród fizjologiczny	148	70,81	118	55,92	p=0,002	IS
poród kleszczowy	2	0,96	4	1,90	p=0,418	NS
inne powikłania por. fizjol.	2	0,96	5	2,37	p=0,26	NS
cięcie cesarskie	59	28,10	89	42,18	p=0,003	IS

Porównując grupę pacjentek, u których wykonano amniopunkcję genetyczną, z grupą kontrolną nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy w częstości występowania poronienia (3,79% vs 5,43%) (Tab. XXXII).

Średnia wieku pacjentek, które poroniły w grupie badanej wynosiła  $39,5 \pm 2,56$  lat (od 36 do 43 lat), natomiast w grupie kontrolnej  $38,25 \pm 2,8$  (od 35 do 43 lat). W grupie kontrolnej poronienie stwierdzono średnio w  $16,1 \pm 2,84$  tygodniu ciąży (od 13 do 20 tygodnia ciąży), natomiast w grupie badanej w  $19 \pm 2,4$  tygodniu ciąży (od 15 do 21 tygodnia ciąży) W obu grupach tydzień ciąży, w którym nastąpiło poronienie, określono na podstawie daty zabiegu wyłyżeczkowania jamy macicy.

Stwierdzono statystycznie znamiennej różnicę porównując w obu grupach tydzień ciąży, w którym stwierdzono poronienie, test t-Studenta  $p=0,03$ . W grupie

pacjentek po amniopunkcji znacznie później niż w grupie kontrolnej dokonywano zabiegu wyłyżeczkowania jamy macicy po poronieniu.

Powikłania występujące podczas ciąży – nadciśnienie indukowane ciążą, cukrzyca ciężarnych, infekcje dróg moczowych, zagrażający poród przedwczesny, choroby tarczycy, cholestaza ciężarnych występowały z podobną częstością w obu grupach - brak statystycznie znamiennej różnicy (Tab. XXXIII).

W obu grupach pacjentki były hospitalizowane w trakcie ciąży. W grupie badanej - 27 ciężarnych (12,80%), w grupie kontrolnej - 29 ciężarnych (13,88%). W obu grupach najczęstszą przyczyną pobytu pacjentek w szpitalu były cechy zagrażającego porodu przedwczesnego i krwawienie z dróg rodnych. W grupie pacjentek po amniopunkcji cukrzyca ciężarnych była przyczyną hospitalizacji 8 pacjentek - 3,79% (Tab. XXXV).

Tabela XXXV. Przyczyna hospitalizacji w trakcie ciąży grupie pacjentek po amniopunkcji i w grupie kontrolnej.

Przyczyna hospitalizacji	Grupa kontrolna		Grupa badana	
	n	%	n	%
zagrażający poród przedwczesny	9	4,31	8	3,79
zaburzenia akcji serca płodu	1	0,48	0	0
niewydolność cieśniowo-szyjkowa	3	1,44	2	0,95
GDM	2	0,96	8	3,79
IUGR	2	0,96	3	1,42
krwawienie	4	1,91	3	1,42
cholestaza ciężarnych	2	0,96	0	0
PIH	2	0,96	2	0,95
patologie m. macicy	1	0,48	1	0,47
astma oskrzelowa	1	0,48	0	0
inne	2	0,96	0	0
Razem	29	13,88	27	12,79

Pacjentki w grupie kontrolnej urodziły w  $39,54 \pm 2,72$  tygodniu ciąży, zaś pacjentki po amniopunkcji – w  $39,45 \pm 2,44$  tygodniu ciąży, co nie różni się statystycznie (test t-Studenta  $p=0,73$ ).

W grupie pacjentek po amniopunkcji statystycznie znacznie rzadziej pacjentki rodziły siłami i drogami natury (55,92% vs 70,84%), test  $\chi^2$   $p=0,002$ .

Ciążę częściej kończono statystycznie znacząco częściej cięciem cesarskim w grupie pacjentek po amniopunkcji w porównaniu do grupy kontrolnej (42,18% vs 28,10%) (test  $\chi^2$   $p=0,003$ ) (Tab. XXXIV).

W grupie pacjentek po amniopunkcji najczęstszą przyczyną ukończenia ciąży cięciem cesarskim był wiek pacjentki (28,09%), a następnie cechy zagrażającej zamartwicy wewnątrzmacicznej płodu (12,36%) oraz nieprawidłowe położenie płodu (12,36%). W grupie kontrolnej wiek nie stanowił głównej przyczyny wykonania cięcia cesarskiego. Obecność cech zagrażającej zamartwicy wewnątrzmacicznej płodu była najczęstszym wskazaniem do operacyjnego ukończenia ciąży – 37,29% (Tab. XXXVI).

Tabela XXXVI. Przyczyna cięcia cesarskiego w grupie pacjentek po amniopunkcji i w grupie kontrolnej.

Wskazanie do cięcia cesarskiego	Grupa kontrolna		Grupa badana	
	n	%	n	%
wiek	8	13,56	25	28,09
zagrażająca zamartwica wewnątrzmaciczna płodu	22	37,29	11	12,36
infekcje wewnątrzmaciczne	2	3,39	7	7,87
nieprawidłowe położenie płodu	3	5,08	11	12,36
oddzielenie łożyska prawidłowo usadowionego	4	6,78	5	5,62
brak postępu porodu	3	5,08	10	11,24
PIH, HA	4	6,78	6	6,74
obciążony wywiad położniczy	3	5,08	5	5,62
zagrażające pęknięcie m. macicy	1	1,69	1	1,12
nieprawidłowa budowa miednicy	4	6,78	6	6,74
przyczyny pozapolożnicze	5	8,47	2	2,25
Razem	59	100	89	100

Dokonano analizy danych o noworodku uzyskanych w obu grupach. Średnia masa urodzeniowa noworodka w grupie kontrolnej wynosiła  $3366,83 \pm 663$ g, natomiast w grupie badanej  $3370 \pm 743$ g, co nie różni się statystycznie znacząco (test t-Studenta  $p=0,96$ ).

Tabela XXXVII. Ocena występowania wad wrodzonych i chorób u noworodka w grupie pacjentek po amniopunkcji i w grupie kontrolnej.

Rodzaj patologii	Grupa kontrolna		Grupa badana		Różnica statystyczna test Chi <sup>2</sup>	
	n	%	n	%		
wada wrodzona noworodka	3	1,44	12	5,69	p=0,02	IS
choroba noworodka	17	8,13	36	17,06	p=0,006	IS

Wykazano, że dzieci pacjentek po amniopunkcji statystycznie znacznie częściej chorowały w 1 miesiącu życia niż w grupie kontrolnej 17,07% vs 8,14%, test Chi<sup>2</sup> p=0,006. (Tab. XXXVII). Przeanalizowano również występowanie wad wrodzonych w obu grupach. Stwierdzono statystycznie znacznie częstsze występowanie wad wrodzonych w grupie pacjentek po amniopunkcji w porównaniu z grupą kontrolną (5,69% vs 1,44%) (test Chi<sup>2</sup> p=0,02).

Tabela XXXVIII. Typ choroby noworodka w grupie pacjentek po amniopunkcji i w grupie kontrolnej.

Rodzaj choroby	Grupa kontrolna		Grupa badana	
	n	%	n	%
hiperbilirubinemia	8	3,83	5	2,37
zapalenie płuc	0	0	7	3,32
infekcje układu oddechowego	5	2,39	9	4,27
infekcje układu moczowego	1	0,48	5	2,37
infekcja wewnątrzmaciczna	2	0,96	3	1,42
inne	1	0,48	7	3,32
Razem	17	8,14	36	17,07

W grupie pacjentek po amniopunkcji dzieci najczęściej chorowały na zapalenie płuc i infekcje układu oddechowego (7,59%), natomiast w grupie kontrolnej na żółtaczkę (3,83%). Infekcje układu oddechowego oraz zapalenie płuc wystąpiło u 2,39% noworodków matek, u których nie wykonano zabiegu amniopunkcji (Tab. XXXVIII).

## DYSKUSJA

W ciągu ostatnich 20 lat obserwuje się wśród kobiet skłonność do odkładania czasu zajścia w ciążę za względu na rozwój kariery zawodowej. Zmiany w stylu życia oraz zmiana priorytetów społecznych powoduje, że znacznie częściej spotyka się ciężarne będące w 4. i 5. dekadzie życia [12, 140]. Znacznie częściej są to też ich pierwsze ciążę [37]. Ciążę powyżej 34. roku życia wiążą się ze zwiększoną liczbą wad uwarunkowanych genetycznie, a także powikłań towarzyszących ciąży. Z tego względu są to „ciążę wysokiego ryzyka” [97].

Częstość porodów u kobiet powyżej 35. roku życia w latach 1990 - 2000 wzrosła o około 50%, tj. z 8,8% do 13,5% [154].

W latach siedemdziesiątych zabieg amniopunkcji genetycznej wykonywano u pacjentek, które przekroczyły 40 rok życia. Z biegiem lat stosowanie amniopunkcji stało się bardziej powszechne i wiązało się z mniejszym ryzykiem powikłań po zabiegu, dlatego obniżono dolną granicę wieku do 35. roku życia. W wyniku tego grupa podwyższonego ryzyka objęła 5% populacji ciężarnych. W ostatnich latach znacznie wzrósł w krajach rozwiniętych średni wiek kobiet zachodzących w ciążę, dlatego w wielu krajach zdefiniowano grupę podwyższonego ryzyka jako 15% populacji ciężarnych. W krajach, w których dostęp do procedury ze względów finansowych nie jest łatwy, diagnostyka inwazyjna oferowana jest tylko 5% ciężarnych obarczonych największym ryzykiem wystąpienia wad genetycznych. W krajach tych dolna granica wieku pacjentek, u których wykonywana jest amniopunkcja, wzrosła z 35 do 38 lat. Wówczas w grupie ryzyka 5% populacji wykrywa się około 30% płodów z trisomią chromosomu 21 [140].

W analizowanym materiale wiek ciężarnych - pacjentki w wieku 35 lat i starsze - stanowił 77% wskazań do wykonania amniopunkcji genetycznej. W innych ośrodkach polskich częstość była jest podobna i wynosiła 70,5-87% [117, 134, 223], natomiast w ośrodkach zagranicznych około 70-90% [54, 153, 157, 194, 205].

Zabieg amniopunkcji genetycznej w badanej grupie wykonywano najczęściej w 15. i w 16. tygodniu ciąży. Czas wykonania zabiegu w materiale własnym był zgodny z tendencjami, które obserwuje się w ostatnich latach w literaturze, do wczesnego, ale i bezpiecznego wykonywania zabiegu amniopunkcji, czyli po 14. tygodniu ciąży [21, 33, 42, 54, 117, 142, 157, 171, 199].



Wiedza na temat badań prenatalnych oraz świadomość społeczna jest nadal niewystarczająca. Przyjmuje się, że około 10% rodziców z grupy ryzyka trafia do poradni genetycznych. Dostępność do inwazyjnych badań prenatalnych jest znacznie ograniczona dla kobiet z małych miast i wsi, pomimo że są one refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia. W badaniu ośrodka warszawskiego 59% ciężarnych, u których wykonano amniopunkcję, pochodziło z dużych miast, 31% z małych miast, zaś 10% ze wsi [134]. W analizowanym materiale 86% ciężarnych mieszkało w miastach, a tylko 14% na wsi. Ze względu na fakt, że zabieg amniopunkcji nadal wykonywany jest w niewielu miejscach w kraju, trafiły do nas pacjentki z całej Polski północnej. Pomimo tego mieszkanki Trójmiasta i okolic stanowiły aż 63,4% badanych kobiet.

Jednym z głównych zagadnień związanych z amniopunkcją genetyczną jest ryzyko poronienia po zabiegu.

Według danych z piśmiennictwa ryzyko samoistnego poronienia od 12. tygodnia ciąży (czasu kiedy zaczyna być wykonywana amniopunkcja) jest szacowane na 2-3% i spada do około 0,5% po 15. tygodniu ciąży [199].

Ryzyko poronienia przed 20. tygodniem ciąży w populacji ciężarnych, u których stwierdzono podczas badania USG między 8. a 12. tygodniem żywą ciążę ciąży, wynosi 2-3,3% [38, 45, 96, 217]. Jeżeli badanie USG zostanie wykonane między 11. a 14. tygodniem ciąży i zostanie stwierdzony żywy, zdrowy płód, ryzyko poronienia spada według Liu i wsp. do 1,3-1,8% [124]. Ryzyko poronienia wzrasta z wiekiem i u pacjentek powyżej 34 roku wynosi od 2,6% do 4,3-6,7% i 13,6% u kobiet powyżej 40 roku życia [38, 79, 148, 171, 217].

Amniopunkcja genetyczna jest badaniem inwazyjnym. Ryzyko utraty ciąży oceniane jest przez różnych autorów od 0,2- 2,1%, średnio ok. 1% [9, 33, 42, 50, 54, 137, 138, 140, 157, 174, 205]. W badaniu z roku 2005 Tabor i wsp. na podstawie 26952 wykonanych amniopunkcji oszacował ryzyko poronienia na poziomie poniżej 0,5% [199].

Seeds JW. przeanalizował 34144 amniopunkcji opisanych w anglojęzycznej literaturze w latach 1976-2002 wykonanych między 15<sup>+0</sup> a 19<sup>+7</sup> tygodniem ciąży i przedstawił średnie ryzyko poronienia po amniopunkcji na poziomie 1,4%. Ryzyko poronienia oceniano jako utratę ciąży do 28. tygodnia ciąży. Do analizy włączono prace, w których wykonano amniopunkcje co najmniej u 1000 ciężarnych. W swojej analizie Seeds przedstawił prace i ryzyko poronienia między innymi u: Tabor i wsp. -

1,3%, grupy CEMAT - 1,9%, Eiben i wsp. - 0,8%, Tongsong i wsp. – 1,8%, Roper i wsp. - 1,2%, Antsaklis i wsp. - 2,1%, Reid i wsp. - 0,8%, Horger i wsp. - 0,83% [8, 63, 102, 165, 179].

Tabor i wsp. w 1986 roku jako jedyni dokonali w randomizowanym prospektywnym badaniu porównania ryzyka powikłań związanych z amniopunkcją genetyczną z grupą kontrolną, w której nie wykonano zabiegu. W jego badaniu ryzyko poronienia po amniopunkcji jest o 1% wyższe niż w grupie kontrolnej (1,7% vs 0,7%) [200]. Warto jednak zauważyć, że badanie to dotyczyło jedynie zdrowych kobiet z grupy niskiego ryzyka w wieku 25-34 lat, nie zaś kobiet powyżej 35. roku życia, u których przede wszystkim wykonywana jest amniopunkcja genetyczna.

W pracach polskich podaje się odsetek poronień po amniopunkcji od 0,3% do 1% [116, 117, 134, 155]. Według Zaremby i wsp. poronienie spowodowane amniopunkcją następuje do 3 tygodnia po zabiegu. W jego materiale poronienie do 3 tygodni po zabiegu wystąpiło u 0,3% pacjentek, natomiast analizując stratę ciąży do 22. tygodnia ciąży odsetek poronień wzrósł do 0,6% [223].

W analizowanej przeze mnie grupie 783 ciężarnych poronienie w ciągu 3 tygodni od wykonanej amniopunkcji wystąpiło u 10 ciężarnych, co stanowiło 1,28% analizowanej grupy. Biorąc pod uwagę tylko grupę pacjentek z prawidłowym wynikiem badania cytogenetycznego (753 ciężarne), poronienie stwierdzono u 7 pacjentek, co stanowiło 0,93%.

W materiale Milewczyka i wsp. ocenie poddano wystąpienie poronienia w ciągu tygodnia od wykonanego zabiegu, które stwierdzono w 2 przypadkach, co stanowiło 0,4% badanej grupy 420 ciężarnych. Zabiegi były wykonane w 13. tygodniu ciąży, czyli była to wczesna amniopunkcja [134]. W materiale własnym w ciągu 7 dni od wykonania zabiegu poronienie stwierdzono tylko u 2 ciężarnych (0,26%), u których wykonano wczesną amniopunkcję. U jednego z płodów wynik badania cytogenetycznego był nieprawidłowy.

Trudno jest czasami stwierdzić czy poronienie, które nastąpiło po amniopunkcji, związane było z wykonanym zabiegiem, czy jego przyczyną były inne niezależne czynniki. Z tego względu całkowite ryzyko poronienia po zabiegu zawiera zarówno poronienia związane z amniopunkcją jak i poronienia samoistnie dokonujące się w danym okresie ciąży.

Poronienie po amniopunkcji jest bardziej prawdopodobne w grupie pacjentek, u których stwierdzono nieprawidłowy wynik badania cytogenetycznego płodu [138, 200], co znalazło statystycznie znamiennej zależność w materiale własnym.

Poronienia samoistne w wywiadzie również predysponują do wystąpienia poronienia po zabiegu amniopunkcji [8, 70, 153, 155]. Andreasen i wsp. stwierdzili wzrost ryzyka poronienia z 1,7% do 2,9% u pacjentek, które miały w wywiadzie samoistne poronienia [7]. W materiale własnym w grupie 10 pacjentek, które poroniły, u 5 ciężarnych (50%) odnotowano poronienie samoistne w wywiadzie, nie jest to wartość statystycznie znamiennej.

Według danych z piśmiennictwa czynnikiem predysponującym do większego ryzyka poronień po amniopunkcji jest również wiek ciężarnych. U pacjentek powyżej 40. roku życia autorzy podawali ryzyko poronienia rzędu 5,1% w porównaniu do 2,5% u kobiet do 34. roku życia i 3,4% w grupie kobiet 35-39 lat. Ryzyko poronienia w tych 3 grupach wiekowych w ciągu 14 dni od zabiegu wynosiło 0,7-0,9% i nie było związane z wiekiem. Znaczne różnice w odsetku poronień po zabiegu w tych grupach wiekowych stwierdzono dopiero po upływie 2 tygodni od wykonanego zabiegu [153]. Zwiększone ryzyko poronienia w grupie pacjentek starszych było związane także ze zwiększonym odsetkiem poronień u kobiet powyżej 30. roku życia, które jest niezależne od wykonania prenatalnego zabiegu inwazyjnego [5, 52, 77, 98, 171].

Analizując materiał w mojej pracy dokonałam podziału na grupę pacjentek do 34. roku życia i pacjentek w wieku 35 lat i starszych, u których wykonano amniopunkcję i oceniłam ryzyko poronienia u tych ciężarnych. Nie stwierdziłam jednak statystycznie znamiennej różnicy porównując częstość wystąpienia poronienia w obu grupach wiekowych.

Podawane jest, że istotnie wpływa na wzrost ryzyka poronienia po amniopunkcji wielokrotne nakłucie łożyska podczas pobierania płynu owodniowego, zaaspirowanie krwistego a zwłaszcza zielonkawego lub ciemnego płynu owodniowego (świadczące o wcześniejszym krwawieniu w jamie macicy albo o przebytych zakażeniu) [7, 9, 41, 93, 102, 138, 174]. W materiale własnym w 98% pobrano czysty płyn owodniowy, nie można zatem wyciągnąć istotnego wniosku w kwestii barwy płynu owodniowego i ryzyka poronienia.

Blessed i wsp., Nassar i wsp. oraz Roper i wsp. zwrócili uwagę na fakt, że oceniając poronienia po amniopunkcji, które dokonały się później niż 3-4 tygodnie

po zabiegu należy rozważyć, czy ich przyczyną nie były powikłania położnicze [22, 138, 171]. Zatem poronienia te mogły nie być związane z wykonaną amniopunkcją, a ciąża w tych przypadkach z dużym prawdopodobieństwem zakończyłaby się niepomyślnie, również bez badania prenatalnego. Większość autorów analizowało wystąpienie poronień po amniopunkcji jako powikłania związanego z zabiegiem wykonanym do 20. - 22. lub nawet 28. tygodnia ciąży, tylko nieliczni ograniczyli ten okres do 14 dni lub 3-4 tygodni [33, 66, 134, 179].

Kolejnym kontrowersyjnym elementem w ocenie ryzyka poronienia po zabiegu jest wiek ciężarnych, u których wykonywana jest amniopunkcja. Niektórzy autorzy podawali odsetek poronień po amniopunkcji u pacjentek w wieku 35 lat i starszych [41, 109, 110, 194], podczas gdy w innych badaniach oceniane było ryzyko poronienia u wszystkich pacjentek, u których wykonano zabieg nie tylko ze względu na wiek ciężarnej [33, 142]. Jednoznacznym jest, że z tego względu ryzyko poronienia po amniopunkcji, np. według badania grupy CEMAT, było znacznie wyższe.

Analizując piśmiennictwo zauważa się tendencję w wielu artykułach do określenia ryzyka poronienia a także innych powikłań z uwzględnieniem podziału na amniopunkcję wczesną i późną. Amniopunkcja genetyczna przed 14. tygodniem ciąży staje się obesznie coraz bardziej powszechną metodą diagnostyki prenatalnej. Ryzyko poronienia i innych powikłań po zabiegu wykonanym w tak wczesnym okresie ciąży nadal jednak budzi kontrowersje. Przeprowadzono na ten temat niewiele badań randomizowanych. Ich wyniki nie są wystarczające do jednoznacznej oceny bezpieczeństwa i dokładności diagnostycznej wczesnej amniopunkcji w porównaniu z amniopunkcją późną.

Według danych z piśmiennictwa ryzyko poronienia po amniopunkcji wczesnej waha się od 0,3-2,5% [33, 41, 54, 69, 92, 117, 142, 156, 171, 182, 194].

Większość badań klinicznych dotyczących wczesnej amniopunkcji stanowią nierandomizowane badania kohortowe. Większość zabiegów została wykonana między 13. i 14. tygodniem ciąży. Z tego względu wyniki tych prac nie mogą być porównywane z badaniami randomizowanymi, które dotyczą amniopunkcji wykonywanych około 11. – 12. tygodnia ciąży [41, 110, 143, 194]. Ponadto Nicolaides i wsp. oraz Sundberg i wsp. porównali amniopunkcję wczesną z biopsją kosmówki a nie z późną amniopunkcją [142, 194].

Odsetek samoistnych i indukowanych poronień po amniopunkcji wczesnej był podobny do występującego w populacji kobiet w tym samym okresie ciąży, u których została wykonana biopsja kosmówki [215].

Prospektywne randomizowane badanie kanadyjskiej grupy badaczy CEMAT porównujące wczesną i późną amniopunkcję ( $11^{+0} - 12^{+6}$  vs  $15^{+0} - 16^{+6}$ ) wykazało natomiast znaczącą różnicę w liczbie poronień po zabiegu - 2,6% po amniopunkcji wczesnej i 0,8% po późnej [41]. W randomizowanym badaniu Johnson i wsp. porównującym amniopunkcję wczesną ( $11^{+0} - 12^{+6}$ ) i późną ( $15^{+0} - 16^{+6}$ ) stwierdzili ryzyko wystąpienia poronienia samoistnego na poziomie 3,7% vs 5,5% [110].

Eiben i wsp., którzy wykonali ponad 8000 wczesnych amniopunkcji, nie potwierdzili wyników badania CEMAT i wskazali na ryzyko poronienia po amniopunkcji na poziomie 0,43% do 14 dni po wykonanym zabiegu. Ryzyko to wzrosło do 1% przy ocenie przebiegu ciąży do 24. tygodnia jej trwania. Ryzyko poronienia w badaniu Eiben i wsp. dotyczyło tylko ciąż z prawidłowym wynikiem badania cytogenetycznego. W badaniu z ośrodka niemieckiego pobierano do analizy ok. 3,5ml płynu owodniowego, co jest około 3-krotnie mniejszą ilością materiału, niż pobiera się standardowo [41, 63, 64, 65, 66].

W międzynarodowym randomizowanym badaniu z 2004 roku oceniającym powikłania po amniopunkcji wykonanej między 11. a 14. tygodniem ciąży stwierdzono ryzyko poronienia samoistnego przed 20. tygodniem ciąży wynoszące 1,2%. Philip i wsp. ocenili ryzyko poronienia po amniopunkcji wykonanej między 11. a 12. tygodniem ciąży na 1,9%, następnie w 13. tygodniu ciąży na 1,4% zaś w 14. tygodniu ciąży już z tylko 0,6% [157].

Po uwzględnieniu podziału na amniopunkcję wczesną i późną w analizowanym materiale poronienie wystąpiło u 8 pacjentek po amniopunkcji wczesnej (1,8%) i u 2 pacjentek po późnej (0,6%). Wartości te są zgodne z danymi z cytowanego piśmiennictwa polskiego i zagranicznego.

Obserwacje większości autorów dotyczące powikłań po amniopunkcji wczesnej pozwoliły na stwierdzenie, że wzrost częstości powikłań w porównaniu do późnej amniopunkcji jest związany z niskim wiekiem ciąży. Ryzyko poronienia jest wyższe i jest porównywalne z populacyjnym ryzykiem poronienia dla danego wieku ciąży [118].

Analizując w piśmiennictwie powikłania występujące po wczesnej amniopunkcji stwierdzono, że odpływanie płynu owodniowego występowało

statystycznie istotnie częściej po wczesnej amniopunkcji 3,5-3,9% w porównaniu do późnej 1,3-1,7% zarówno w badaniu Johnson i wsp. jak i grupy CEMAT [41, 110] Zostało to potwierdzone również przez Cederholm i wsp., Brumfield i wsp., Centini i wsp. [33, 40, 42].

W materiale własnym sączenie płynu owodniowego po amniopunkcji wczesnej stwierdzono w 2,7% vs 0,8% po amniopunkcji późnej. Nie była to jednak różnica statystycznie znamienne.

Analizując piśmiennictwo polskie i zagraniczne zauważa się obecnie tendencję do stwierdzenia na podstawie najnowszych badań, że zarówno amniopunkcja wczesna jak i późna są bezpiecznymi metodami inwazyjnej diagnostyki prenatalnej [42, 69, 155, 171]. Należy także pamiętać, że ryzyko poronienia po zabiegu zależy również od wskazania do amniopunkcji oraz wielkości ryzyka genetycznego.

Kolejną kwestią dyskusyjną pozostaje wpływ nakłucia łożyska podczas amniopunkcji na ryzyko poronienia po zabiegu. W analizie powikłań po amniopunkcji z lat osiemdziesiątych dowodzą wzrost ryzyka poronienia po nakłuciu łożyska podczas zabiegu [80, 114, 159, 200]. W swoim badaniu Tabor używał igły punkcyjnej nr 18 i to mogło mieć wpływ na opisywane zwiększone ryzyko straty ciąży [200]. Obecnie amniopunkcje wykonuje się igłą punkcyjną nr 20 lub 22. U analizowanych pacjentek wszystkie zabiegi były wykonane igłą nr 22. Sugeruje się, że używanie odpowiednio cienkich igieł obniża ryzyko wystąpienia powikłań po zabiegu a w szczególności sączenia płynu owodniowego.

Obecnie większość badaczy wskazuje na brak albo statystycznie nieistotny wpływ nakłucia łożyska na wystąpienia poronienia po zabiegu. Wykazano, że przejście igłą amniopunkcyjną przez łożysko nie powoduje zwiększenia ryzyka poronienia, które zostało szacowane na podstawie doniesień z wielu ośrodków, w których wykonano ponad 1000 zabiegów, na 1,4% [179]. Zarówno Marthin i wsp., Reid i wsp., Bombard i wsp., Hanson i wsp., Giorlandino i wsp., Nassar i wsp., Bravo i wsp., Saltvedt i wsp., Crane i wsp. dowiedli brak znaczącego wpływu nakłucia łożyska na wzrost liczby poronień [24, 31, 55, 80, 93, 130, 138, 165, 174].

Według danych z piśmiennictwa przejście igłą punkcyjną przez łożysko podczas amniopunkcji nie wpływa również na zwiększone ryzyko odpływania płynu owodniowego [138]. A według Giorlandino i wsp., Abboud i wsp. powoduje nawet

zmniejszone ryzyko tego powikłania w porównaniu do amniopunkcji wykonanej bez nakłucia łożyska [2, 80].

Nakłucie przez łożysko może być jedynie przeciwwskazane w przypadku nieprawidłowości naczyń łożyskowych, obecności zatok naczyniowych w łożysku lub krwiaków podkosmówkowych.

W analizowanym materiale żadne poronienie nie nastąpiło w grupie pacjentek, u których wykonano zabieg amniopunkcji z przejściem przez łożysko. Nie zaobserwowano również zależności między częstszym występowaniem powikłań: płamienia, krwawienia, sączenia płynu owodniowego ani bólu podbrzusza w grupie pacjentek, u których wykonano amniopunkcję z przejściem igły przez łożysko w porównaniu do ciężarnych, u których pobrano płyn bez nakłucia łożyska.

W piśmiennictwie dyskutuje się również na temat powikłań związanych z wykonanym zabiegiem amniopunkcji. Szacuje się, że powikłania po amniopunkcji występują u 0,2-14,5% ciężarnych, u których wykonano zabieg [25, 33, 41, 134, 138, 156, 157]. Najczęstszym powikłaniem po zabiegu jest pobołowanie podbrzusza oraz sączenie lub odpływania płynu owodniowego.

Analizując powikłania po amniopunkcji w mojej pracy uzyskałam wyniki, które są podobne do danych z piśmiennictwa. W badanej grupie powikłania, które wystąpiły bezpośrednio po amniopunkcji stanowiły 1,02% badanej grupy, natomiast oceniając czas 3 tygodni po zabiegu odsetek powikłań dotyczył 16,30% ciężarnych. U analizowanych pacjentek płyn odpływał w 10 przypadkach, co stanowiło 1,85%, a trzy z tych pacjentek były hospitalizowane z tego powodu bezpośrednio po wykonanym zabiegu. Częstość zaobserwowanego w badanej grupie sączenia płynu owodniowego znajduje odzwierciedlenie w licznych pracach innych autorów [25, 33, 42, 82, 134, 138, 143, 157].

Według danych z piśmiennictwa sączenie płynu owodniowego po amniopunkcji rokuje znacznie lepiej niż samoistne pęknięcie błon płodowych i odpływanie płynu owodniowego [25, 53, 55, 82].

Dokonując oceny występowania skurczów mięśnia macicy po amniopunkcji stwierdzono w badaniu grupy CEMAT częstsze ich występowanie po amniopunkcji późnej niż po wczesnej (10,3% vs 3,6) [41]. W badaniu Philip i wsp. skurcze macicy wystąpiły u 14,5% pacjentek po wczesnej amniopunkcji [157]. W piśmiennictwie polskim Milewczyk i wsp. podali występowanie bólów podbrzusza utrzymujących się około 2 tygodnie po zabiegu u 0,2% kobiet [134].

W materiale własnym nie zauważono takiej zależności. Bóle podbrzusza zaobserwowano u 8,9% ciężarnych po wczesnej amniopunkcji vs 6,7% po późnej amniopunkcji. Dokonując analizy występowania skurczów mięśnia macicy po zabiegu stwierdzono jedynie statystycznie znamienne częstsze występowanie tej dolegliwości u pacjentek do 34. roku życia niż u pacjentek w wieku od 35. roku życia (15,6% vs 5,7%) oraz statystycznie częstsze występowanie cech zagrażającego porodu przedwczesnego u młodszych pacjentek niż u ciężarnych w wieku 35 lat i starszych (13,8% vs 4,4%).

Powikłanie w postaci krawienia z dróg rodnych wystąpiło w badanym materiale z częstością 3,6% po amniopunkcji wczesnej i 1,7% po późnej, co jest wyższą częstością od wartości podawanych w literaturze. Oceniając krwawienia po wczesnej amniopunkcji Philip i wsp. podaje występowanie tego powikłania u 0,6% pacjentek, podobnie Nassar i wsp. - 0,6%, natomiast Brumfield i wsp. - 1,9% po wczesnej amniopunkcji i 0,2% po późnej [33, 138, 157].

Nadciśnienie indukowane ciążą występuje u 5-10% ciężarnych. Ciąża u kobiet w starszym wieku niesie ze sobą zwiększone ryzyko powikłań: nadciśnienia indukowanego ciążą oraz cukrzycy ciężarnych. Dotyczy to zwłaszcza kobiet powyżej 40. roku życia [37].

W badaniu CEMAT nie stwierdzono częstszego występowania cukrzycy ciężarnych ani nadciśnienia indukowanego ciążą u pacjentek po amniopunkcji. W randomizowanym międzynarodowym badaniu Philip i wsp. stwierdzili występowanie nadciśnienia indukowanego ciążą u 3,5% pacjentek po amniopunkcji. W badaniach Hinczy i wsp. nie wykazano częstszego występowania nadciśnienia indukowanego ciążą w grupie pacjentek 35-39 lat w porównaniu do grupy kontrolnej - pacjentek poniżej 35. roku życia ( 4,4% vs 4%) [41, 97, 157].

Cukrzyca ciężarnych, występująca w populacji wszystkich ciężarnych z częstością 3-5%, została stwierdzona u 7% pacjentek w wieku 35-39 lat analizowanych w badaniu Hinczy i wsp. [97].

W badanym materiale cukrzyca ciężarnych i nadciśnienie indukowane ciążą wystąpiło z podobną częstością w grupie pacjentek powyżej 34. roku życia, zarówno w grupie ciężarnych, u których wykonano amniopunkcję genetyczną, jak i w grupie kontrolnej.

Cederholm i wsp. wykazali, że po amniopunkcji nie obserwuje się zwiększonej częstości powikłań związanych z łożyskiem - plamień i krwawień



w trakcie trwania ciąży, wystąpienia łożyska przodującego lub przedwczesnego oddzielania łożyska prawidłowo usadowionego, ani nieprawidłowego krwawienia po porodzie. Odzwierciedliło to wyniki wcześniejszych prac Tabor i wsp., Tongsong i wsp., Crandall i wsp., Collins i wsp. [50, 53, 200, 205]. Wykonanie amniopunkcji nie wpłynęło również na wzrost wystąpienia PROM-u, małowodzia [25, 40, 41, 50, 200, 205]. Znalazło to również potwierdzenie w analizie powikłań późnych po amniopunkcji w materiale własnym.

Analizując piśmiennictwo zauważa się, że u pacjentek po 35. roku życia częściej wykonuje się cięcia cesarskie, zarówno nagłe jak i elektywne. W badaniu Callaway i wsp. 49% porodów ukończono drogą cięcia cesarskiego, natomiast u Hinczy i wsp. u 37,5% ciężarnych [37, 97], z czego przeważająca część cięć cesarskich została wykonywana ze wskazań elektywnych (28,3%). Podaje się, że wysoki odsetek cięć cesarskich u kobiet po 35. roku życia jest najczęściej niezwiązany z powikłaniami ciąży i porodu, a wynika z psychologicznych oczekiwań ciężarnych co do takiego sposobu ukończenia ciąży [15, 62]

Również w badaniu Cederholm i wsp. ciężarne po amniopunkcji znacznie częściej rodziły cięciem cesarskim, głównie ze wskazań elektywnych. Cięcia cesarskie ze wskazań położniczych były wykonywane statystycznie rzadziej niż w kontrolnej grupie pacjentek w wieku 35-49 lat, u których nie wykonano amniopunkcji. Po amniopunkcji również częściej ciążę kończono zabiegowo używając kleszczy lub próżności [40].

W analizowanym materiale w kontrolnej grupie pacjentek powyżej 34. roku życia ciążę ukończono cięciem cesarskim w 28,1%, natomiast u pacjentek, u których wykonano amniopunkcję genetyczną aż w 42,2%. Zależności te były statystycznie znamienne. U pacjentek po amniopunkcji wykonywano elektywne cięcia cesarskie przede wszystkim ze wskazań psychologicznych (zaawansowany wiek ciężarnej). Zależności te są zgodne z danymi z piśmiennictwa.

Średni odsetek porodów przedwczesnych w krajach europejskich wynosi między 5-12%. Dużą rolę spełniają czynniki socjoekonomiczne, poziom kulturalny, warunki mieszkaniowe, czynniki środowiskowe i geograficzne oraz czynniki genetyczne i rasowe. W Polsce częstość porodów przedwczesnych mieści się w granicach 4,5-12%, zależnie od regionu. Najniższy wskaźnik obserwuje się na Mazurach - ok. 5% a najwyższy w Łodzi i na Śląsku – około 14% [32]. W Polsce, podobnie jak w większości krajów europejskich, obserwuje się stopniowy wzrost

odsetka porodów przedwczesnych, co jest prawdopodobnie związane ze zwiększeniem w ostatnich latach częstości występowania ciąż mnogich oraz coraz bardziej zaawansowanego wieku ciężarnych.

Analizując piśmiennictwo nie wykazano, aby amniopunkcja wpływała na częstsze występowanie porodu przedwczesnego [33, 40, 41, 42, 55, 69, 110, 111, 156, 157, 171, 200, 205]. Tylko nieliczni autorzy wskazali, że wykonanie amniopunkcji może wpłynąć na wzrost ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego [133, 176].

W badaniu Hinczy i wsp. poród przedwczesny w grupie ciężarnych między 35. a 39. rokiem życia stwierdzono u 18,8% ciężarnych, natomiast u pacjentek młodszych w 21,1%. U pacjentek powyżej 34. roku życia nie odnotowano większego odsetka porodów przedwczesnych [97].

W analizowanej grupie pacjentek po amniopunkcji genetycznej odsetek porodów przedwczesnych w grupie pacjentek w wieku 35 lat i starszych wyniósł 20,1% natomiast w grupie pacjentek do 34. roku życia - 19,8%. Wartości te są wyższe od wartości podawanych w literaturze europejskiej, ale znajdują odzwierciedlenie w pracach pochodzących z polskich ośrodków.

Analizując materiał w mojej pracy dokonałam również analizy częstości występowania powikłań u noworodków po amniopunkcji, ze szczególnym uwzględnieniem chorób układu oddechowego oraz wad kończyn. W piśmiennictwie jest to problem często poddawany do dyskusji.

Haines i wsp. dowiedli, że wiek matki nie wpływa na częstość występowania cech zagrażającej zamartwicy wewnątrzmacicznej płodu, punktację stanu noworodka w skali Apgar, powikłań oddechowych i zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, stosowania intubacji a także wentylacji noworodka po porodzie [86]. W piśmiennictwie podaje się, że odsetek noworodków o małej masie urodzeniowej w stosunku do wieku ciążowego oraz noworodków z makrosomią nie różni się istotnie w grupie pacjentek młodszych i ciężarnych powyżej 34. roku życia oraz w grupie pacjentek, u których wykonano amniopunkcję [33, 37, 53, 86, 97].

W ogólnej populacji noworodków stopa końsko-szpotawa występuje u 0,12-0,34% dzieci [41, 125, 220]. W badaniu grupy CEMAT stwierdzono istotny wzrost częstości wystąpienia stopy końsko-szpotawej u płodów w grupie pacjentek, u których wykonano wczesną amniopunkcję (1,3% vs 0,1%) w porównaniu z grupą pacjentek po późnej amniopunkcji. Wykonanie zabiegu w 13. tygodniu ciąży wiązało

się z wystąpieniem u 0,9% wady stopy [41]. Roper i wsp. potwierdzili wyniki badań kanadyjskich badaczy i stwierdzili wady kończyn u płodów po amniopunkcji wczesnej 1,% vs 0,2 po amniopunkcji późnej. Jednak żadne z tych noworodków nie wymagało leczenia operacyjnego [171].

Nicolaides i wsp. wykazali występowanie stopy końsko-szpotawej po amniopunkcji wczesnej znacznie częściej niż po biopsji kosmówki przeprowadzanej w tym samym okresie ciąży ( $10^{+0}$  -  $13^{+0}$ ) na poziomie 1,6% vs 0,6% [143].

W najnowszym badaniu randomizowanym z 2004 roku autorzy podali występowanie stopy końsko-szpotawej u 0,9% ciężarnych po amniopunkcji wczesnej wykonanej w 13. tygodniu ciąży, co było częstsze niż w przypadku biopsji trofoblastu (0,3%). Częstość występowania wady wyniosła 3,2% w przypadku, kiedy u tych pacjentek odpływał płyn owodniowy w porównaniu do 0,43%, gdy nie obserwowano sączenia płynu owodniowego [157]. Podobne zależności stwierdził Sundberg i wsp. i grupa CEMAT [41, 194].

W badaniu Sundberg i wsp. z użyciem filtra do pobierania płynu owodniowego między 11. a 13. tygodniem ciąży stwierdzono występowanie stopy końsko-szpotawych w 1,7%. W związku ze znacznym odsetkiem tego powikłania w stosunku do biopsji kosmówki (0%), przerwano badanie. Eiben i wsp. na podstawie 8000 wykonanych wczesnych amniopunkcjach oszacowali ryzyko wystąpienia tej wady na 0,43%. Eiben i wsp. sugerowali, że wysoki odsetek wystąpienia stopy końsko-szpotawej w badaniu Sundberg i wsp. był związany z dużą ilością pobieranego płynu owodniowego w trakcie amniopunkcji [63, 64, 194].

W badaniach nierandomizowanych Nikkila i wsp. oraz Yoon i wsp. podali występowanie stopy końsko-szpotawej u 1,1% dzieci, u których matek wykonano zabieg w 11. i 12. tygodniu ciąży, natomiast już tylko u 0,4-0,5% noworodków, u których matek wykonano amniopunkcję w 13. tygodniu ciąży. Wykonanie amniopunkcji późnej związane było ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia wad kończyn do 0,1% [147, 220].

W szwedzkim badaniu kohortowym u 21748 ciężarnych, u których wykonano amniopunkcję, również stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia wad kończyn u noworodków, jeżeli zabieg ten był wykonany przed 14. tygodniem ciąży. Częściej także występowały zaburzenia układu oddechowego – głównie zapalenie płuc - zwłaszcza jeśli amniopunkcja była wykonana w 14. lub 15. tygodniu ciąży [39].

W materiale własnym w jednym przypadku stwierdzono stopę końskoszpotawą i w jednym wrodzoną dysplazję stawu biodrowego. U obu pacjentek została wykonana późna amniopunkcja.

Analizując występowanie chorób układu oddechowego u noworodków Tabor i wsp. oraz Vyas i wsp. stwierdzili, że wykonanie amniopunkcji związane jest ze zwiększonym ryzykiem rozwinięcia się zespołu zaburzeń oddychania i zapalenia płuc [200, 207].

W badaniu klinicznym oceniającym TGV (thoracic gas volume), Raw (airway resistance), FRC (functional residual capacity) u noworodków matek, u których matek wykonano amniopunkcję, Yuksel i wsp. odnotowali istotne różnice tych wartości w porównaniu do noworodków, u których matek nie wykonano amniopunkcji. Dowiedziono, że inwazyjne zabiegi prenatalne wpływają na zwiększony opór dróg oddechowych [4, 200, 220].

W badaniach randomizowanych: Nicolaides i wsp., Johnsosn i wsp., Sundberg i wsp., grupy CEMAT nie stwierdzono jednak istotnej różnicy w częstości występowania chorób układu oddechowego po amniopunkcji zarówno wczesnej jak i późnej [41, 110, 142, 194]. W badaniach Hunter i wsp., Cruikshank i wsp., Eiben i wsp. także nie zaobserwowano tej zależności [58, 65, 104]. Philip i wsp. wykazali częstość występowania chorób układu oddechowego u noworodków po wczesnej amniopunkcji zaledwie na poziomie 0,4% [157].

U noworodków matek po amniopunkcji Milner i wsp. stwierdzili istotnie niższą podatność dynamiczną płuc i większy opór tkanki płucnej. Wyciągnięto wniosek, że amniopunkcja może mieć niekorzystny wpływ na wzrost i rozwój płuc. Natomiast Callohoun i wsp. wykazali powikłania płucne w prospektywnym badaniu u 25 dzieci, które oceniało powikłania wczesnej i późnej amniopunkcji. Zaobserwowano nieistotne klinicznie różnice w częstości powikłań w grupie dzieci po amniopunkcji przeprowadzonej między 11. a 14. tygodniem ciąży a dziećmi po zabiegu wykonanym w II trymestrze ciąży. Zarówno badanie Calhoun i wsp, jak i Milner i wsp. obejmowały jednak małe grupy noworodków i były mało wiarygodne statystycznie [36, 135]. Analizując piśmiennictwo zauważa się, że ocena powikłań u noworodków po amniopunkcji wymaga badań przeprowadzonych w dużych, reprezentatywnych grupach.

W materiale własnym wykazano, że dzieci pacjentek po amniopunkcji statystycznie znamienne częściej chorowały w pierwszym miesiącu życia niż dzieci

pacjentek, u których nie została wykonana amniopunkcja genetyczna (17,1% vs 8,1%). Zapalenie płuc stwierdzono w 3,3% noworodków po amniopunkcji vs 0% w grupie kontrolnej. Porównując natomiast częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych i zapalenia płuc w grupie pacjentek po amniopunkcji wczesnej i późnej nie wykazano znamiennej zależności.

Biorąc pod uwagę podział na amniopunkcje wczesną i późną na podstawie przeprowadzonych badań własnych porównujących przebieg ciąży i porodu, a także występowania zapalenia płuc lub infekcji układu oddechowego u noworodków, po amniopunkcji wczesnej i późnej nie stwierdzono statystycznie znamiennej zależności między zwiększonym odsetkiem powikłań po amniopunkcji wczesnej w porównaniu do późnej.

Ocenia się, że przy odpowiednim nadzorze położniczym przebieg ciąży i porodu u ciężarnych powyżej 34. roku życia jest prawidłowy. Osiągane wyniki perinatalne są porównywalne z wynikami osiąganymi w grupie młodych kobiet. [97].

Decyzja o wykonaniu amniopunkcji nie jest łatwa ze względu na możliwość wystąpienia powikłań po zabiegu, łącznie z utratą ciąży. Pomimo tego analizując piśmiennictwo zauważa się w ciągu ostatnich lat tendencję do częstszego wykonywania inwazyjnych zabiegów prenatalnych, które w blisko 100% procentach dają odpowiedź, czy urodzi się zdrowe genetycznie dziecko. Nieinwazyjne testy diagnostyczne nadal nie są na tyle dokładne, aby zapewniły spokój i pewność ciężarnej, co do prawidłowego kariotypu płodu, zwłaszcza u pacjentek powyżej 34. roku życia.

Wyniki badań własnych oraz dane z piśmiennictwa pozwalają wnioskować, że amniopunkcję genetyczną należy nadal uznawać za „złoty standard” inwazyjnej diagnostyki prenatalnej we współczesnym położnictwie.

## WNIOSKI

1. Przeprowadzenie diagnostyki inwazyjnej nie ma wpływu na częstość występowania powikłań ciąży i porodu.
2. Nieprawidłowy kariotyp płodu prowadzi częściej do poronienia w czasie pierwszych trzech tygodni po wykonanej amniopunkcji.
3. Rodzaj amniopunkcji (wczesna, późna amniopunkcja) nie ma wpływu na częstość występowania powikłań ciąży i porodu.
4. U pacjentek po amniopunkcji ciąży częściej zakończono cięciem cesarskim, głównie ze wskazań elektywnych (wiek pacjentki).
5. Noworodki pacjentek po amniopunkcji częściej chorowały na infekcje górnych dróg oddechowych i zapalenie płuc.

## STRESZCZENIE

Diagnostyka prenatalna wad rozwojowych i chorób uwarunkowanych genetycznie obejmuje badania mające na celu wykrycie patologii płodu i coraz częściej stanowi wstęp do terapii płodu. Szacuje się, iż 0,6-1% noworodków obarczonych jest aberracjami chromosomowymi. Aberracje chromosomowe są przyczyną od 5,6% do 11,5% martwych urodzeń i śmierci noworodków oraz około 10-15% nieprawidłowości u dzieci żywo urodzonych, a także ponad 60% różnych zespołów charakteryzujących się opóźnieniem rozwoju i zaburzeniami anatomicznymi.

Ogromny postęp, jaki dokonał się w ultrasonografii oraz rozwój metod diagnostycznych w zakresie badań biochemicznych, immunologii, immunogenetyki, cytogenetyki oraz biologii molekularnej, pozwala wykryć wiele nieprawidłowości rozwojowych i rozpoznać choroby uwarunkowane genetycznie u płodu.

Badania prenatalne mogą mieć charakter badań przesiewowych, które obejmują populację wszystkich. Do tego typu badań zaliczmy rutynową ocenę ultrasonograficzną płodu oraz nieinwazyjne badania biochemiczne wykonywane z surowicy krwi ciężarnej. Mają one na celu wyselekcjonowanie grupy ciężarnych podwyższonego ryzyka, w której powinna być wdrożona inwazyjna diagnostyka prenatalna.

Amniopunkcja genetyczna jako „złoty standard” inwazyjnej diagnostyki prenatalnej współczesnego położnictwa związana z niskim ryzykiem powikłań i możliwości straty ciąży w wyniku zabiegu szacowanym na poziomie 0,5-1%.

W ostatnich latach znacząco wzrósł średni wiek kobiet zachodzących w ciążę. Obecnie ciężarne powyżej 34. roku życia będące grupą podwyższonego ryzyka wystąpienia aberracji chromosomowych w krajach europejskich stanowią około 15% populacji ciężarnych. W Polsce grupa ta stanowi około 10% populacji ciężarnych. Z tego względu z roku na rok wzrasta grupa ciężarnych kierowana na inwazyjne zabiegi prenatalne.

Głównym celem pracy była analiza przebiegu ciąży i porodu w grupie kobiet ciężarnych, u których została wykonana amniopunkcja genetyczna. Starano się również odpowiedzieć na pytanie, czy wykonanie wczesnej amniopunkcji zwiększa częstość występowania powikłań oraz samoistnych poronień po zabiegu, a także czy

wpływa ono na wzrost występowania wad kończyn i powikłań u noworodków w porównaniu do wykonania późnej amniopunkcji. Kolejnym zagadnieniem było, czy nakłucie przez łożysko a także barwa uzyskanego płynu owodniowego koreluje z ryzykiem poronienia po procedurze.

Materiał kliniczny pracy obejmował 783 ciężarne kobiety, u których w okresie od lutego 1996 roku do grudnia 2003 roku wykonano ambulatoryjnie amniopunkcję genetyczną między 12. a 20. tygodniem ciąży w Klinice Położnictwa AM w Gdańsku.

W grupie wszystkich ciężarnych po zabiegu amniopunkcji analizie poddano dane uzyskane z wywiadu położniczego (przebieg poprzednich ciąż i porodów, ewentualne trudności z zajściem w obecną ciążę, przebieg aktualnej ciąży, wskazania do zabiegu, wiek ciążowy, w którym wykonano zabieg amniopunkcji genetycznej) oraz dane demograficzne (wiek ciężarnej, miejsce zamieszkania).

Przeanalizowano również dane z wyniku badania USG wykonanego bezpośrednio przed zabiegiem (lokalizacja, ilość płynu owodniowego, prawidłowość struktur płodu) oraz technikę wykonania amniopunkcji (liczba nakłuć w trakcie zabiegu, barwa uzyskanego płynu owodniowego, fakt nakłucia przez łożysko). Analizie poddano ewentualne powikłania występujące w trakcie lub bezpośrednio po zabiegu (do kilku godzin po wykonaniu amniopunkcji): bóle, plamienia, krwawienie, odpływanie płynu owodniowego. Oceniono również wystąpienie poronienia po amniopunkcji oraz wynik badania cytogenetycznego.

Ze względu na tydzień ciąży, w którym wykonano amniopunkcję, dokonano podziału pacjentek na grupę ciężarnych po amniopunkcji wczesnej (od 11<sup>+0</sup> do 14<sup>+6</sup> tygodnia ciąży) i po amniopunkcji późnej (od 15<sup>+0</sup> tygodnia ciąży) celem porównania przebiegu ciąży, powikłań i wpływu rodzaju przeprowadzonego zabiegu na częstość występowania samoistnego poronienia. Dokonano również podziału ciężarnych na grupę pacjentek z niższym ryzykiem wystąpienia poronienia po zabiegu amniopunkcji, będących w wieku 19-34 lat oraz grupę z wyższym ryzykiem – pacjentki w wieku 35 lat i starsze.

Do wszystkich pacjentek, które miały wykonaną amniopunkcję genetyczną, wysłano po porodzie ankietę dotyczącą dalszego przebiegu ciąży i sposobu jej ukończenia.

W głównej części pracy analizie poddano 540 pacjentek po amniopunkcji genetycznej, od których uzyskano wypełnioną ankietę. Analizując przebieg dalszej



ciąży i porodu po amniopunkcji z analizy wyłączono grupę 15 pacjentek, u których wystąpiło poronienie lub dokonano terminacji ciąży.

Z grupy 540 pacjentek po amniopunkcji genetycznej wyodrębniono grupę 219 ciężarnych powyżej 34. roku życia, którą porównano z grupą kontrolną. Grupę porównawczą stanowiło 221 ciężarnych kobiet powyżej 34. roku życia z 18 gdańskich Poradni K, które w latach 2002-2004 zgłosiły się celem prowadzenia ciąży, a nie wyraziły zgody na wykonanie zabiegu amniopunkcji. W grupie porównawczej przeanalizowano historie choroby oraz karty ciąży, które otrzymano w Poradni K. Po porodzie wysłano do pacjentek ankietę z pytaniami dotyczącymi przebiegu ciąży i porodu.

Dodatkowe uzupełnienie w obu grupach stanowiły dane o noworodku i dalszych etapach rozwoju dziecka, które matka zawierała w odpowiedzi na pytania z ankiety.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu komputerowego. Stosowano testy: Shapiro-Wilk,  $\chi^2$ , t-Studenta, Wilcoxon, Kruskala-Wallisa i Mann-Whitneya. Za poziom istotności przyjęto wartość  $p \leq 0,05$ .

Wyniki podzielono na części. W pierwszej przedstawiono wyniki analizy danych socjologicznych, demograficznych i klinicznych grupy 783 pacjentek, u których wykonano amniopunkcję genetyczną ze szczególnym uwzględnieniem analizy tygodnia ciąży, w którym wykonano zabieg, podziału na amniopunkcję wczesną i późną oraz wskazań do zabiegu.

Następnie przeanalizowano sposób wykonania amniopunkcji genetycznej (lokalizacja łożyska, barwa pobranego płynu owodniowego, ilość wkłuc podczas zabiegu). Dokonano także oceny wpływu nakłucia przez łożysko podczas zabiegu na wystąpienie powikłań. Nie stwierdzono znamiennej zależności między wystąpieniem powikłań a pobraniem płynu owodniowego z przejściem przez łożysko podczas zabiegu.

W kolejnej części wyników analizowano dane otrzymane z ankiety pacjentek po amniopunkcji genetycznej dotyczące terminu oraz sposobu ukończenia ciąży i zachorowalności noworodków matek po wykonanym zabiegu.

W zasadniczej części wyników dokonano analizy powikłań w grupie 540 pacjentek po amniopunkcji genetycznej. Oceniono występowanie powikłań bezpośrednio po zabiegu (do kilku godzin od zabiegu), w okresie 3 tygodni od wykonanej amniopunkcji oraz w dalszym przebiegu ciąży. Szczegółowej ocenie

poddano grupę 10 pacjentek, u których wystąpiło poronienie po amniopunkcji. Przeanalizowano również grupę 5 ciężarnych z poronieniem indukowanym po zabiegu oraz dokonano analizy ciężarnych z nieprawidłowym wynikiem badania cytogenetycznego.

W kolejnej części pracy podjęto próbę oceny zależności wystąpienia poronienia po amniopunkcji od: rodzaju wykonanej amniopunkcji (wczesna, późna), wieku pacjentki (do 34. roku życia i od 35. roku życia), poronień samoistnych w wywiadzie, liczby wkłuć podczas zabiegu, barwy pobranego płynu owodniowego, położeniem łożyska, liczby płodów oraz wyniku kariotypu płodu. Dowiedziono, że jedynie statystycznie znamienne częściej poronienie wystąpiło u pacjentek, u których stwierdzono nieprawidłowy wynik badania cytogenetycznego u płodu. Inne badane czynniki nie miały wpływu na wystąpienie poronienia po zabiegu amniopunkcji.

Dokonano również porównania grupy pacjentek po amniopunkcji wczesnej i późnej. Analizowano powikłania, które wystąpiły po zabiegu, obecność cech zagrażającego porodu przedwczesnego, tydzień ciąży, w którym, dokonał się poród, wystąpienie porodu przedwczesnego, sposób ukończenia ciąży, częstość występowania chorób płuc u noworodka. Nie stwierdzono statystycznych różnic między wykonaniem wczesnej i późnej amniopunkcji biorąc pod uwagę w/w czynniki w badanych grupach.

Porównując w kolejnej części wyników grupę pacjentek poniżej 34. roku życia i wieku 35 lat i starszych, u których wykonano amniopunkcję genetyczną, dowiedziono, że u pacjentek młodszych statystycznie znamienne częściej po zabiegu występowały bóle podbrzusza i cechy zagrażającego porodu przedwczesnego. W grupie pacjentek w wieku od 35 lat i starszych ciążę częściej zakończono cięciem cesarskim ze wskazań elektywnych. Dzieci matek po amniopunkcji w obu grupach nie różniły się pod względem częstości stwierdzanej wady wrodzonej ani chorób w 1. miesiącu życia.

W ostatniej części pracy dokonano porównania grupy 219 pacjentek po amniopunkcji powyżej 34. roku życia z grupą ciężarnych, u których nie wykonano zabiegu. Dowiedziono, że w grupie badanej statystycznie znamienne częściej ciążę zakończono cięciem cesarskim, głównie ze wskazań elektywnych (wiek pacjentki). Powikłania występujące podczas ciąży występowały w obu grupach z podobną częstością. Wykazano, że dzieci pacjentek po amniopunkcji statystycznie znamienne

częściej chorowały w 1. miesiącu życia w porównaniu do grupy kontrolnej. Również znamiennej częściej stwierdzano u nich występowanie wad wrodzonych.

W dyskusji porównano uzyskane wyniki analizy własnego materiału z danymi z piśmiennictwa polskiego i zagranicznego. Szczególną uwagę zwrócono na: występowanie powikłań po amniopunkcji a zwłaszcza poronienia i czynników predysponujących do straty ciąży po amniopunkcji, sposobu ukończenia ciąży po zabiegu, częstości występowania chorób płuc i wad kończyn u noworodków matek po amniopunkcji. Rozważano również powikłania, przebieg ciąży biorąc pod uwagę wykonania wczesnej lub późnej amniopunkcji.

Pracę zakończyło 5 wniosków stanowiących podsumowanie uzyskanych wyników, w których stwierdzono, że przeprowadzenie diagnostyki inwazyjnej nie ma wpływu na częstość występowania powikłań ciąży i porodu. Natomiast nieprawidłowy kariotyp płodu prowadzi częściej do poronienia w czasie pierwszych trzech tygodni po wykonanym zabiegu. Wykazano również, że rodzaj amniopunkcji (wczesna, późna amniopunkcja) nie mają wpływu na częstość występowania powikłań ciąży i porodu.

W kolejnych wnioskach stwierdzono, że w grupie pacjentek po amniopunkcji częściej ciążę zakończono cięciem cesarskim, głównie ze wskazań elektywnych (wiek pacjentki), w porównaniu do ciężarnych niepoddanych diagnostyce inwazyjnej. Natomiast dzieci pacjentek po amniopunkcji częściej chorowały w 1. miesiącu życia na infekcje górnych dróg oddechowych i zapalenie płuc w porównaniu do noworodków matek z grupy kontrolnej.

## PIŚMIENICTWO

1. Abboud P, Zejli A, Mansour G, Monnoyer Y, Houareau LG, Bart H, Bock S. Amniotic fluid leakage and premature rupture of membranes after amniocentesis. A review of the literature *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000; 29: 741-5.
2. Abbound P, Mansour G, Zejli A. Transient anhydramnios after early amniocentesis complicated by membrane rupture. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 519-21.
3. Abramsky L, Chapple J. Diagnostyka prenatalna. PZWL. Warszawa 1996: 79-97.
4. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD003252.
5. Andersen AMN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708-12.
6. Anderson RL, Goldberg JD, Golbus MS. Prenatal diagnosis in multiple gestation: 20 years' experience with amniocentesis. *Prenat Diagn* 1991; 11: 263-70.
7. Andreasen E, Kristoffersen K. Incidence of spontaneous abortion after amniocentesis: influence of placental localization and past obstetric and gynecologic history. *Am J Perinatol* 1989; 6: 268-73.
8. Antsaklis A, Daskalakis G, Papantoniou N, Michalas S. Fetal blood sampling indication-related losses. *Prenat Diagn* 1998; 18: 934-40.
9. Antsaklis A, Papantoniou N, Xygakis A, Mesogitis S, Tzortzis E, Michalas S. Genetic amniocentesis in women 20-34 years old: associated risks. *Prenat Diagn* 2000; 20: 247-50.
10. Appelman Z, Furman B. Invasive genetic diagnosis in multiple pregnancies. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32: 97-103.
11. Ayadi S, Carbillon L, Varlet C, Uzan M, Pourriat JL. Fatal sepsis due to *Escherichia coli* after second-trimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1998; 13: 98-9.

12. Baird PA, Sadovnick AD, Yee IM. Maternal age and birth defects: a population study. *Lancet* 1991; 337: 527-30.
13. Ball RH. Invasive fetal testing. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 159-62.
14. Baś-Budecka E, Suzin J, Lipecka-Kidawska E, Sieroszewski P. Pomiar fałdu karkowego- nieinwazyjna metoda screeningu wad płodu - cz. I. *Ginekol Pol* 2004; 75: 187-91.
15. Bell JS, Campbell DM, Graham WJ, Penney GC, Ryan M, Hall MH. Can obstetric complications explain the high levels of obstetric interventions and maternity service use among older women? A retrospective analysis of routinely collected data. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 910-18.
16. Benacerraf BR, Frigoletto FD. Amniocentesis under continuous ultrasound guidance: a series of 232 cases. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 760-3.
17. Benacerraf BR, Greene MF, Saltzman DH, Barss VA, Penso CA, Nadel AS, Heffner LJ, Stryker JM, Sandstrom MM, Frigoletto FD Jr. Early amniocentesis for prenatal cytogenetic evaluation. *Radiology* 1988; 169: 709-10.
18. Berner HW, Seisler EP, Barlow J. Fetal cardiac tamponade. A complication of amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1972; 40: 599-604.
19. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 219-25.
20. Bischoff FZ, Sinacori MK, Dang DD, Marquez-Do D, Horne C, Lewis DE, Simpson JL. Cell-free fetal DNA and intact fetal cells in maternal blood circulation: implications for first and second trimester non-invasive prenatal diagnosis. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 493-500.
21. Blackstone J, Pinette MG, Pan Y, Pinette SG, Michaud J. Is there optimal time for early amniocentesis? *J Matern Fetal Invest* 1997; 7: 72-5.
22. Blessed WB, Lacoste H, Welch RA. Obstetrician-gynecologists performing genetic amniocentesis may be misleading themselves and their patients. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1340-4.
23. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987; 7: 623-30.

24. Bombard AT, Powers JF, Carter S, Schwartz A, Nitowsky HM. Procedure-related fetal losses in transplacental versus nontransplacental genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 868-72.
25. Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 937-9.
26. Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003; 23: 921-6.
27. Bournazeau JA, Aublet-Cuvellier B, Raiga J, Jacqutin B, Lemeryn D. Complications of cordocentesis associated with fetal therapy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999; 28: 24-30.
28. Bowman JM, Pollock JM. Transplacental fetal hemorrhage after amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 749-54.
29. Brambati B, Macintosh MC, Teisner B, Maguiness S, Shrimanker K, Lanzani A, Bonacchi I, Tului L, Chard T, Grudzinskas JG. Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 324-6.
30. Brambati B, Tului L, Bonacchi I, Shrimanker K, Suzuki Y, Grudzinskas JG. Serum PAPP-A and free beta-hCG are first-trimester screening markers for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1994; 14: 1043-7.
31. Bravo RR, Shulman LP, Phillips OP, Grevengood C, Martens PR. Transplacental needle passage in early amniocentesis and pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 437-40.
32. Bręborowicz GH, Markwitz W. Poród przedwczesny. W: Rekomendacje postępowania w medycynie perinatalnej. Gadzinowski J, Bręborowicz GH. (red.) OWN. Poznań 2002: 13-6.
33. Brumfield CG, Lin S, Conner W, Cospers P, Davis RO, Owen J. Pregnancy outcome following genetic amniocentesis at 11-14 versus 16-19 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 114-8.
34. Burton BK, Prins GS, Verp MS. A prospective trial of prenatal screening for Down syndrome by means of maternal serum alpha-fetoprotein, human

- chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 526-30.
35. Bussani C, Cioni R, Scarselli B, Barciulli F, Bucciantini S, Simi P, Fogli A, Scarselli G. Strategies for the isolation and detection of fetal cells in transcervical samples. *Prenat Diagn* 2002; 22: 1098-101.
  36. Calhoun BC, Brehm W, Bombard AT. Early genetic amniocentesis and its relationship to respiratory difficulties in paediatric patients: a report of findings in patients and matched controls 3-5 years post-procedure. *Prenat Diagn* 1994; 14: 209-12.
  37. Callaway LK, Lust K, McIntyre HD. Pregnancy outcomes in women of very advanced maternal age. *Aust NZJ Obstet Gynecol* 2005; 45: 12-6.
  38. Cashner KA, Christopher CR, Dysert GA. Spontaneous fetal loss after demonstration of a live fetus in the first trimester. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 827-30.
  39. Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Infant morbidity following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *BJOG* 2005; 112: 394-402.
  40. Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Maternal complications following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *BJOG* 2003; 110: 392-9.
  41. CEMAT Group. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial. *Lancet* 1998; 351: 242-7.
  42. Centini G, Rosignoli L, Kenanidis A, Scarinci R, Petraglia F. A report of early (13 + 0 to 14 + 6 weeks) and mid-trimester amniocenteses: 10 years' experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14: 113-7.
  43. Chen HP, Wang TR, Xu JP, Xu XY, Dangol SD, He GF. Fetal origin of single nucleated erythroblasts and free DNA in the peripheral blood of pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85: 1-5.
  44. Choolani M, O'Donoghue K, Talbert D, Kumar S, Roberts I, Letsky E, Bennett PR, Fisk NM. Characterization of first trimester fetal erythroblasts for non-invasive prenatal diagnosis. *Mol Hum Reprod* 2003; 9: 227-35.
  45. Christiaens GC, Stoutenbeek P. Spontaneous abortion in proven intact pregnancies. *Lancet* 1984; 2: 571-2.

46. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003; 23: 306-10.
47. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 1665-7.
48. Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 19-22.
49. Cioni R, Bussani C, Scarselli B, Bucciantini S, Barciulli F, Scarselli G. Fetal cells in cervical mucus in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2003; 23: 168-71.
50. Collins VR, Webley C, Sheffield LJ, Halliday JL. Fetal outcome and maternal morbidity after early amniocentesis. *Prenat Diagn* 1998; 18: 767-72.
51. Connor JM, Ferguson-Smith MA. *Podstawy genetyki medycznej*. PZWL. Warszawa 1998.
52. Cowchock FS, Gibas Z, Jackson LG. Chromosome errors as a cause of spontaneous abortion: the relative importance of maternal age and obstetric history. *Fertil Steril* 1993; 59: 1011-4.
53. Crandall BF, Howard J, Lebherz TB, Rubinstein L, Sample WF, Sarti D. Follow-up of 2000 second-trimester amniocenteses. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 625-8.
54. Crandall BF, Kulch P, Tabsh K. Risk assessment of amniocentesis between 11 and 15 weeks: comparison to later amniocentesis controls. *Prenat Diagn* 1994; 14: 913-9.
55. Crane JP, Kopta MM. Genetic amniocentesis: impact of placental position upon the risk of pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 813-6.
56. Crane JP, Rohland BM. Clinical significance of persistent amniotic fluid leakage after genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 1986; 6: 25-31.
57. Crombach G, von Eckardstein S, Reihs T, Rohrborn G. Reliability of invasive prenatal diagnosis in the first trimester in comparison with standard amniocentesis. *Gynakologe* 1995; 28: 302-14.



58. Cruikshank DP, Varner MW, Cruikshank JE, Grant SS, Donnelly E. Midtrimester amniocentesis. An analysis of 923 cases with neonatal follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 204-11.
59. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. A new procedure for fetal blood sampling in utero: preliminary results of fifty-three cases. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 985-7.
60. Daffos F, Forestier F, Kaplan C, Cox W. Prenatal diagnosis and management of bleeding disorders with fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 939-46.
61. Duchatel F, Oury JF, Mennesson B, Muray JM. Complications of diagnostic ultrasound-guided percutaneous umbilical blood sampling: analysis of a series of 341 cases and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 52: 95-104.
62. Ecker JL, Chen KT, Cohen AP, Riley LE, Lieberman ES. Increased risk of cesarean delivery with advancing maternal age: indications and associated factors in nulliparous women. *Am J Obstet Gynaecol* 2001; 185: 883-7.
63. Eiben B, Hammans W, Goebel R, Epplen JT. Safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet* 1998; 351: 1435.
64. Eiben B, Hammans W, Goebel R. Chorionic villus sampling versus early amniocentesis. *Lancet* 1997; 350: 1253-4.
65. Eiben B, Hammans W, Hansen S, Trawicki W, Osthelder B, Stelzer A, Jaspers KD, Goebel R. On the complication risk of early amniocentesis versus standard amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1997; 12: 140-4.
66. Eiben B, Osthelder B, Hammans W, Goebel R. Safety of early amniocentesis versus CVS. *Lancet* 1994; 344: 1303-4.
67. Eisenberg B, Wapner RJ. Clinical procedures in prenatal diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16: 611-27.
68. Elchalal U, Shachar IB, Peleg D, Schenker JG. Maternal mortality following diagnostic 2nd-trimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 195-8.
69. Elejalde BR, de Elejalde MM, Acuna JM, Thelen D, Trujillo C, Karrmann M. Prospective study of amniocentesis performed between weeks 9 and 16 of gestation: its feasibility, risks, complications and use in early genetic prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 1990; 35: 188-96.

70. Esrig SM, Leonardi DE. Spontaneous abortion after amniocentesis in women with a history of spontaneous abortion. *Prenat Diagn* 1985; 5: 321-8.
71. Eurocat report 7. 15 years of surveillance of congenital anomalies in Europe 1980-94. Brussels: Scientific Institute of Public Health. Louis Pasteur. 1997.
72. Evans MI, Rodeck CH. Ultrasound and fetal therapy. The Parthenon Publishing Group Inc. New York 2000: 54-5.
73. Fines B, Ben-Ami TE, Yousefzadeh DK. Traumatic prenatal sigmoid perforation due to amniocentesis. *Pediatr Radiol* 2001; 31: 440-3.
74. Firth H, Boyd PA, Chamberlain P, MacKenzie IZ, Huson SM. Limb defects and chorionic villus sampling. *Lancet* 1996; 347: 1406.
75. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, MacKenzie IZ, Lindenbaum RH, Huson SM. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days' gestation. *Lancet* 1991; 337: 762-3.
76. Fray RE, Davis TP, Brown EA. Clostridium welchii infection after amniocentesis. *Br Med J* 1984; 288: 901-2.
77. Fretts RC, Usher RH. Causes of fetal death in women of advanced maternal age. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 40-5.
78. Fuchs F, Freiesleben E, Knudsen EE, Riis P. Antenatal detection of hereditary diseases. *Acta Genet Stat Med* 1956-1957; 6: 261-3.
79. Gilmore DH, McNay MB. Spontaneous fetal loss rate in early pregnancy. *Lancet* 1985; 1: 107.
80. Giorlandino C, Mobili L, Bilancioni E, D'Alessio P, Carcioppolo O, Gentili P, Vizzone A. Transplacental amniocentesis: is it really a higher-risk procedure? *Prenat Diagn* 1994; 14: 803-6.
81. Golbus MS, Stephens JD, Cann HM, Mann J, Hensleigh PA. Rh isoimmunization following genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 1982; 2: 149-56.
82. Gold RB, Goyert GL, Schwartz DB, Evans MI, Seabolt LA. Conservative management of second-trimester post-amniocentesis fluid leakage. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 745-7.
83. Goldberg JD. Second-trimester ultrasound markers for the detection of Down's syndrome: are they worth the effort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 6-7.

84. Guariglia L, Rosati P. Transvaginal sonographic detection of embryonic-fetal abnormalities in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 328-32.
85. Grudzień-Furman B, Dębski R. Biopsja kosmówki - nowy kierunek diagnostyki prenatalne. *Wiad Lek* 1992; 45: 510-3.
86. Haines CJ, Rogers MS, Leung DH. Neonatal outcome and relationship with maternal age. *Aust NZJ Obstet Gynecol* 1991; 31: 209-12.
87. Halliday J, Lumley J, Sheffield LJ, Lancaster PA. Limb deficiencies, chorion villus sampling, and advanced maternal age. *Am J Med Genet* 1993; 47: 1096-8.
88. Hamanishi J, Itoh H, Sagawa N, Nakayama T, Yamada S, Nakamura K, Saito A, Kumakura E, Yura S, Fujii S. A case of successful management of maternal septic shock with multiple organ failure following amniocentesis at midgestation. *J Obstet Gynaecol Res* 2002; 28: 258-61.
89. Hamoda H, Chamberlain PF. Clostridium welchii infection following amniocentesis: a case report and review of the literature. *Prenat Diagn* 2002; 22: 783-5.
90. Hanna JS, Neu RL, Lockwood DH. Prenatal cytogenetic results from cases referred for 44 different types of abnormal ultrasound findings. *Prenat Diagn* 1996; 16: 109-15.
91. Hanson FW, Happ RL, Tennant FR, Hune S, Peterson AG. Ultrasonography-guided early amniocentesis in singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1376-83.
92. Hanson FW, Tennant F, Hune S, Brookhyser K. Early amniocentesis: outcome, risks, and technical problems at less than or equal to 12.8 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1707-11.
93. Hanson FW, Tennant FR, Zorn EM, Samuels S. Analysis of 2136 genetic amniocenteses: experience of a single physician. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 436-43.
94. Hanson FW, Zorn EM, Tennant FR, Marianos S, Samuels S. Amniocentesis before 15 weeks' gestation: outcome, risks, and technical problems. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1524-31.
95. Hecher K, Diehl W, Zikulnig L, Vetter M, Hackeloer BJ. Endoscopic laser coagulation of placental anastomoses in 200 pregnancies with severe mid-

- trimester twin-to-twin transfusion syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 135-9.
96. Hill LM, Guzick D, Fries J, Hixson J. Fetal loss rate after ultrasonically documented cardiac activity between 6 and 14 weeks, menstrual age. *J Clin Ultrasound* 1991; 19: 221-3.
97. Hincz P, Wojciechowska E, Podciechowski L, Kubiak A, Wilczyński J. Późne macierzyństwo - przebieg ciąży i porodu powyżej 35. roku życia. *Przegl Menopauz* 2006; 2: 80-84.
98. Hoesli IM, Walter-Gobel I, Tercanli S, Holzgreve W. Spontaneous fetal loss rates in a non-selected population. *Am J Med Genet* 2001; 100: 106-9.
99. Holmes LB. Severe malformation of one foot from amniocentesis needle injury. *Clin Dysmorphol* 1997; 6: 273-80.
100. Holzgreve W, Hahn S. Fetal cells in cervical mucus and maternal blood. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14: 709-22.
101. Holzgreve W, Sant R, Garvin AM, Hahn S. Diagnostyka prenatalna z użyciem komórek płodowych izolowanych z krwi matki: czy spełnią się nadzieje? *Ginekol po Dypl* 1999; 3: 25-31.
102. Horger EO 3rd, Finch H, Vincent VA. A single physician's experience with four thousand six hundred genetic amniocenteses. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 279-88.
103. Hoyme HE, Jones KL, Van Allen MI, Saunders BS, Benirschke K. Vascular pathogenesis of transverse limb reduction defects. *J Pediatr* 1982; 101: 839-43.
104. Hunter AG. Neonatal lung function following mid-trimester amniocentesis. *Prenat Diagn* 1987; 7: 433-41.
105. Jakubowski L. Współczesne standardy diagnostyki przedurodzeniowej w przypadkach ryzyka wystąpienia wad rozwojowych płodu i chorób uwarunkowanych genetycznie. W: *Postępy w medycynie matczyno-płodowej*. Wilczyński J, Podciechowski Z, Nowakowska D. (red.) OWN. Poznań 2003: 13-28.
106. Jauniaux E, Cirigliano V, Adinolfi M. Very early prenatal diagnosis on coelomic cells using quantitative fluorescent polymerase chain reaction. *Reprod Biomed Online* 2003; 6: 494-8.

107. Jauniaux E, Jurkovic D, Gulbis B, Gervy C, Ooms HA, Campbell S. Biochemical composition of exocoelomic fluid in early human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 1124-8.
108. Jezuita J, Goryluk-Kozakiewicz B, Sośnierz-Chmielińska E, Papierowski Z, Krajewska-Walasek M, Chrzanowska K, Marczak A, Mospinek-Krasnopolska M, Gutkowska A, Litmanowicz M. Aspekty kliniczne i genetyczne diagnostyki prenatalnej (na podstawie badań prenatalnych prowadzonych w Zakładzie Genetyki Centrum Zdrowia Dziecka w latach 1978-1993). *Ginekol Pol* 1994; 65: 1462-7.
109. Johnson JM, Wilson RD, Singer J, Winsor E, Harman C, Armson BA, Benzie R, Dansereau J, Ho MF, Mohide P, Natale R, Okun N. Technical factors in early amniocentesis predict adverse outcome. Results of the Canadian Early (EA) versus Mid-trimester (MA) Amniocentesis Trial. *Prenat Diagn* 1999; 19: 732-8.
110. Johnson JM, Wilson RD, Winsor EJ, Singer J, Dansereau J, Kalousek DK. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis versus midtrimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11: 85-93.
111. Jorgensen C, Andolf E. Amniocentesis before the 15th gestational week in single and twin gestations-complications and quality of genetic analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 151-4.
112. Jurkovic D, Jauniaux E, Campbell S, Pandya P, Cardy DL, Nicolaides KH. Coelocentesis: a new technique for early prenatal diagnosis. *Lancet* 1993; 341:1623-4.
113. Kalousek DK, Dill FJ, Pantzar T, McGillivray BC, Yong SL, Wilson RD. Confined chorionic mosaicism in prenatal diagnosis. *Hum Genet* 1987; 77: 163-7.
114. Kappel B, Nielsen J, Brogaard Hansen K, Mikkelsen M, Therkelsen AJ. Spontaneous abortion following mid-trimester amniocentesis. Clinical significance of placental perforation and blood-stained amniotic fluid. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 50-4.
115. Kądziołka P, Pisarski T, Skrzypczak J. Analiza cytogenetyczna płynu owodniowego pobranego drogą amniopunkcji wczesnej celem diagnostyki prenatalnej. *Klin Perinatol Ginekol* 1998; 26: 384-8.

116. Kądziołka P, Pisarski T, Skrzypczak J. Ocena ryzyka amniopunkcji wczesnej w badaniach prenatalnych. *Klin Perinatol Ginekol* 1998; 26: 378-83.
117. Kądziołka P, Szczepańska M, Kornacki J, Skrzypczak J. Fetal nuchal translucency and early amniocentesis in women requesting prenatal diagnosis. *Arch Perinat Med* 2000; 6: 37-8.
118. Korczyński J. Ocena przydatności amniopunkcji i biopsji trofoblastu w diagnostyce przedurodzeniowej. Rozprawa doktorska. Łódź 1993.
119. Latos-Bieleńska A. Diagnostyka prenatalna wad rozwojowych i chorób uwarunkowanych genetycznie. *Pediatr Praktycz* 1998; 3-4: 79-89.
120. Ledwoń M. Psychologiczne aspekty diagnostyki prenatalnej. *Klin Perinatol Ginekol* 2002; 36: 244-9.
121. Lewi L, Jani J, Deprest J. Invasive antenatal interventions in complicated multiple pregnancies. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32: 105-26.
122. Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaidis KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 338-41.
123. Liao AW, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaidis KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 610-3.
124. Liu DT, Jeavons B, Preston C, Pearson D. A prospective study of spontaneous miscarriage in ultrasonically normal pregnancies and relevance to chorion villus sampling. *Prenat Diagn* 1987; 7: 223-7.
125. Lochmiller C, Johnston D, Scott A, Risman M, Hecht JT. Genetic epidemiology study of idiopathic talipes equinovarus. *Am J Med Genet* 1998; 79: 90-6.
126. Lockwood CJ. Badanie przesiewowe w kierunku zespołu Downa: czy FASTER jest lepszy? *Ginekol po Dypl* 2004; 6: 74-5.
127. Makrydimas G, Georgiou I, Kranas V, Kaponis A, Lolis D. Prenatal paternity testing using DNA extracted from coelomic cells. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 75-7.

128. Malone FD, Berkowitz RL, Canick JA, D'Alton ME. First-trimester screening for aneuploidy: research or standard of care? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 490-6.
129. Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R et al. First – and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 56-7.
130. Marthin T, Liedgren S, Hammar M. Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 728-32.
131. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 380-4.
132. Maxwell DJ, Johnson P, Hurley P, Neales K, Allan L, Knott P. Fetal blood sampling and pregnancy loss on relation to indication. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 892.
133. Medda E, Donati S, Spinelli A, Di Renzo GC; EUROPOP Group Czech Republic; EUROPOP Group Finland; EUROPOP Group France; EUROPOP Group Germany; EUROPOP Group Greece; EUROPOP Group Italy; EUROPOP Group The Netherlands; EUROPOP Group Slovak Republic; EUROPOP Group Spain; EUROPOP Group Sweden. Genetic amniocentesis: a risk factor for preterm delivery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110: 153-8.
134. Milewczyk P, Lipinski T, Hamela-Olkowska A, Jalinik K, Czajkowski K, Zaremba J. Ocena wyników amniopunkcji genetycznych w materiale II Kliniki Położnictwa i Ginekologii AM w Warszawie. *Ginekol Pol* 2004; 75: 603-8.
135. Milner AD, Hoskyns EW, Hopkin IE. The effects of mid-trimester amniocentesis on lung function in the neonatal period. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 458-60.
136. Murray JC, Karp LE, Williamson RA, Cheng EY, Luthy DA. Rh isoimmunization related to amniocentesis. *Am J Med Genet* 1983; 16: 527-34.

137. Nanal R, Kyle P, Soothill PW. A classification of pregnancy losses after invasive prenatal diagnostic procedures: an approach to allow comparison of units with a different case mix. *Prenat Diagn* 2003; 23: 488-92.
138. Nassar AH, Martin D, Gonzalez-Quintero VH, Gomez-Marin O, Salman F, Gutierrez A, O'Sullivan MJ. Genetic amniocentesis complications: is the incidence overrated? *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58: 100-4.
139. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 45-67.
140. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 313-21.
141. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304: 867-9.
142. Nicolaides KH, Brizot ML, Patel F, Snijders R. Comparison of chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10-13 weeks' gestation. *Lancet* 1994; 344: 435-9.
143. Nicolaides KH, Brizot ML, Patel F, Snijders R. Comparison of chorion villus sampling and early amniocentesis for karyotyping in 1.492 singleton pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11: 9-15.
144. Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG* 1994; 101: 782-6.
145. Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992; 340: 704-7.
146. Nicolaides KH, Węgrzyn P. Ultrasonograficzne objawy zaburzeń chromosomalnych między 11<sup>+0</sup> - 13<sup>+6</sup> tygodniem ciąży. *Ginekol Pol* 2005; 76: 423-30.
147. Nikkila A, Valentin L, Thelin A, Jorgensen C. Early amniocentesis and congenital foot deformities. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17: 129-32.



148. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708-12.
149. Overton TG, Lighten AD, Fisk NM, Bennett PR. Prenatal diagnosis by minimally invasive first-trimester transcervical sampling is unreliable. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 382-7.
150. Palomaki GE, Knight GJ, Neveux LM, Pandian R, Haddow JE. Maternal serum invasive trophoblast antigen and first-trimester Down syndrome screening. *Clin Chem* 2005; 51: 1499-504.
151. Palomaki GE, Neveux LM, Knight GJ, Haddow JE, Pandian R. Maternal serum invasive trophoblast antigen (hyperglycosylated hCG) as a screening marker for Down syndrome during the second trimester. *Clin Chem* 2004; 50:1804-8.
152. Pandya PP, Kondylis A, Hilbert L, Snijders RJ, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 15-9.
153. Papantoniou NE, Daskalakis GJ, Tziotis JG, Kitmirides SJ, Mesogitis SA, Antsaklis AJ. Risk factors predisposing to fetal loss following a second trimester amniocentesis. *BJOG* 2001; 108: 1053-6.
154. Paszkowski T, Woźniakowska E. Progesteron w profilaktyce porodu przedwczesnego. *Ginekol po Dypl* 2005; 7: 33-8.
155. Pawłowska B, Ilnicka A, Czyżewska J, Głogowska I, Roszkowski T, Osóbka-Morawski W, Pękala M, Augustin B, Szczerbiński G, Szczecina R, Wald I, Szirkowiec W, Zaremba J. Wczesna amniocenteza w diagnostyce prenatalnej. *Ginekol Pol* 1995; 66: 262-6.
156. Penso CA, Sandstrom MM, Garber MF, Ladoulis M, Stryker JM, Benacerraf BB. Early amniocentesis: report of 407 cases with neonatal follow-up. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1032-6.
157. Philip J, Silver RK, Wilson RD, Thom EA, Zachary JM, Mohide P, Mahoney MJ, Simpson JL, Platt LD, Pergament E, Hershey D, Filkins K, Johnson A, Shulman LP, Bang J, MacGregor S, Smith JR, Shaw D, Wapner RJ, Jackson LG; NICHD EATA Trial Group. Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1164-73.

158. Pinette MG, Wax J, Blackstone J, Cartin A, McCrann D. Timing of early amniocentesis as a function of membrane fusion. *J Clin Ultrasound* 2004; 32: 8-11.
159. Porreco RP, Young PE, Resnik R, Cousins L, Jones OW, Richards T, Kernahan C, Matson M. Reproductive outcome following amniocentesis for genetic indications. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 653-60.
160. Poutamo J, Keski-Nisula L, Kuopio T, Heinonen S. Amniocentesis - a routine procedure, but invasive. *Prenat Diagn* 2003; 23: 767-9.
161. Preis K, Ciach K, Świątkowska-Freund M. Ryzyko wystąpienia powikłań po kordocentezie diagnostycznej lub terapeutycznej. *Ginekol Pol* 2004; 75: 765-9.
162. Preis K, Świątkowska-Freund M. Ultrasonograficzne markery aberracji chromosomowych u płodu. *Nowa Med* 2004; 123: 5-9.
163. Preis K, Świątkowska-Freund M, Szymkiewicz-Dangel J, Pankrac Z. Laser photocoagulation of umbilical cord in TRAP: case report. *Arch Perinat Med* 2006; 12: 37-8.
164. Quintero RA, Chmait RH, Murakoshi T, Pankrac Z, Świątkowska M, Bornick PW, Allen MH. Surgical management of twin reversed arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 982-91.
165. Reid KP, Gurrin LC, Dickinson JE, Phillip JM. Pregnancy loss rates following second trimester genetic amniocentesis. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1999; 39: 281-5.
166. Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single umbilical artery at 11-14 weeks' gestation: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 567-70.
167. Rhoads GG, Jackson LG, Schlesselman SE, de la Cruz FF, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, Lubs HA, Mahoney MJ, Pergament E, Simpson J, Carpenter R, Elias S, Ginsberg N, Goldberg J, Hobbins J, Lynch L, Shiono P, Wapner R, Zachary J. The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *N Engl J Med* 1989; 320: 609-17.
168. Riis P, Fuchs F. Antenatal determination of fetal sex in preventing hereditary diseases. *Lancet* 1960; 2: 180-2.

169. Rodis JF, Egan JF, Craffey A, Ciarleglio L, Greenstein RM, Scorza WE. Calculated risk of chromosomal abnormalities in twin gestations. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1037-41.
170. Rodriguez De Alba M, Palomino P, Jurado A, Sanz R, Ibanez MA, Fernandez-Moya JM, Ayuso C, Diaz-Recasens J, Lahoz C, Ramos C. Prenatal diagnosis on fetal cells obtained from maternal peripheral blood: report of 66 cases. *Prenat Diagn* 1999; 19: 934-40.
171. Roper EC, Konje JC, De Chazal RC, Duckett DP, Oppenheimer CA, Taylor DJ. Genetic amniocentesis: gestation-specific pregnancy outcome and comparison of outcome following early and traditional amniocentesis. *Prenat Diagn* 1999; 19: 803-7.
172. Ross JA, Jurkovic D. Coelocentesis. In: Kurjak A. *Textbook of Perinatal Medicine*. The Parthenon Publishing Group Inc., New York 1998: 1042-6.
173. Sachs L, Serr DM, Danon M. Prenatal diagnosis of sex using cells from the amniotic fluid. *Science* 1956; 123: 548.
174. Saltvedt S, Almstrom H. Fetal loss rate after second trimester amniocentesis at different gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 10-4.
175. Sanders RC, Blakemore K. Lethal fetal anomalies: sonographic demonstration. *Radiology* 1989; 172: 1-6.
176. Sant-Cassia LJ, MacPherson MB, Tyack AJ. Midtrimester amniocentesis: is it safe? A single centre controlled prospective study of 517 consecutive amniocentesis. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 736-44.
177. Schatz F. Eine besondere Art von einseitiger Polyhydramnie mit anderseitiger ilgohydramnie bei eineiigen Zwillingen. *Arch Gynakol* 1882; 19: 329-69.
178. Scott R. Limb abnormalities after chorionic villus sampling. *Lancet* 1991; 337: 1038-9.
179. Seeds JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 607-15.
180. Sen C, Yayla M. Chromosomal abnormalities of the embryo: a review. In: Edited by Kurjak A, Chervenak FA, Carrera JM. *The Embryo as a Patient*. The Parthenon Publishing Group Inc. New York 2001: 99-110.

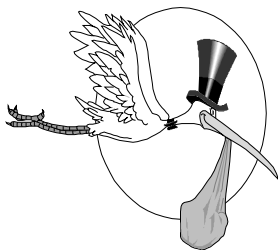
181. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Yille Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Eng J Med* 2004; 351: 136-44.
182. Simpson JL, Sherman E. *Essential of prenatal diagnosis*. Churchill Livingstone Inc. New York 1993; 27-44, 57-9, 185-219, 277-346.
183. Sieroszewski P, Suzin J. Kość nosowa u płodu ukoronowaniem współczesnej diagnostyki prenatalnej? Część I - ewolucja metody. *Ginekol po Dypl* 2005; 7: 18-29.
184. Sieroszewski P, Suzin J, Baś-Budecka E. Test zintegrowany-bezpieczny sceening dla wykrywania wad płodu w ciąży. *Ginekol Pol* 2004; 75: 197-202.
185. Słomski R, Wielgus K, Szalata M, Bręborowicz GH. Wady wrodzone i anomalie chromosomalne płodów i noworodków w ciążach wielopłodowych- badania genetyczne. W: *Ciąża wielopłodowa*. Bręborowicz GH, Malinowski W, Ronin-Walknowska E. (red.) OWN. Poznań 2003: 381-8.
186. Snijders RJ, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11 to 14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 569-74.
187. Snijders RJ, Nicolaides KH. *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*. The Parthenon Publishing Group Inc., Midsomer Norton 1996: 2-62.
188. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet* 1998; 352: 343-6.
189. Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1995; 10: 356-67.
190. Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 167-70.
191. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using

- ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG* 2003; 110: 281-6.
192. Spencer K, Talbot JA, Abushoufa RA. Maternal serum hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin (HhCG) in the first trimester of pregnancies affected by Down syndrome, using a sialic acid-specific lectin immunoassay. *Prenat Diagn* 2002; 22: 656-62.
  193. Steele MW, Breg WR Jr. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet* 1966; 1: 383-5.
  194. Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, Brocks V, Lundsteen C, Parner J, Keiding N, Philip J. Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* 1997; 350: 697-703.
  195. Świątkowska-Freund M. Znaczenie badań ultrasonograficznych i testów biochemicznych ("testu potrójnego") w wykrywaniu wad wrodzonych płodu u pacjentek wysokiego i niskiego ryzyka. Rozprawa doktorska. Gdańsk 2001.
  196. Szaflik K. Intensywna terapia płodu. W: Ciąża wysokiego ryzyka. Bręborowicz GH. (red.) OWN. Poznań 2000: 439-49.
  197. Szaflik K, Borowski D. Znaczenie badania płynu owodniowego we współczesnej perinatologii. *Klin Pediatr* 1999; 7: 15-20.
  198. Tabor A, Jerne D, Bock JE. Incidence of rhesus immunisation after genetic amniocentesis. *Br Med J* 1986; 293: 533-6.
  199. Tabor A, Lidegaard O. Abortion after chorionic villus sampling and amniocentesis: a 7-year national register study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 375.
  200. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1: 1287-93.
  201. Terzic MM, Plecas DV, Stimec BV, Petkovic SV. Risk estimation of intraamniotic infection development after serial amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1994; 9: 35-7.
  202. Thabet NP, Thabet H, Zaghdoudi I, Brahmi N, Chelli H, Amamou M. Septic shock complicating amniocentesis. *Gynecol Obstet Fertil* 2000; 28: 832-4.

203. Thorp JA, Helfgott AW, King EA, King AA, Minyard AN. Maternal death after second-trimester genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1213-5.
204. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikantikul C, Sirirhotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 719-23.
205. Tongsong T, Wanapirak C, Sirivatanapa P, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Yampochai A. Amniocentesis-related fetal loss: a cohort study. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 64-7.
206. Toth-Pal E, Papp C, Beke A, Ban Z, Papp Z. Genetic amniocentesis in multiple pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 138-44.
207. Vyas H, Milner AD, Hopkin IE. Amniocentesis and fetal lung development. *Arch Dis Child* 1982; 57: 627-8.
208. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, Canick JA. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ* 1988; 297: 883-7.
209. Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003; 361: 835-6.
210. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. SURUSS Reach Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003; 7: 1-77.
211. Ward RH, Modell B, Petrou M, Karagozlu F, Douratsos E. Method of sampling chorionic villi in first trimester of pregnancy under guidance of real time ultrasound. *Br Med J* 1983; 286: 1542-4.
212. Wathen NC, Cass PL, Kitau MJ, Chard T. Human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein levels in matched samples of amniotic fluid, extraembryonic coelomic fluid, and maternal serum in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 1991; 11: 145-51.
213. Weiner CP, Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA. Risk factors for cordocentesis and fetal intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1020- 5.

214. Wenstrom KD, Chu DC, Owen J, Boots L. Maternal serum alpha-fetoprotein and dimeric inhibin A detect aneuploidies other than Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 966-70.
215. Wilson RD. Amniopunkcja w pierwszym trymestrze ciąży- ocena faktów. *Ginekol po Dypl* 2000; 3: 86-90.
216. Wilson RD, Johnson J, Windrim R, Dansereau J, Singer J, Winsor EJ, Kalousek D. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis and midtrimester amniocentesis. II. Evaluation of procedure details and neonatal congenital anomalies. *Fetal Diagn Ther* 1997; 12: 97-101.
217. Wilson RD, Kendrick V, Wittmann BK, McGillivray B. Spontaneous abortion and pregnancy outcome after normal first-trimester ultrasound examination. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 352-5.
218. Witters I, Devriendt K, Legius E, Matthijs G, Van Schoubroeck D, Van Assche FA, Fryns JP. Rapid prenatal diagnosis of trisomy 21 in 5049 consecutive uncultured amniotic fluid samples by fluorescence in situ hybridisation (FISH). *Prenat Diagn* 2002; 22: 29-33.
219. Wurster KG, Roemer VM, Decker K, Hirsch HA. Amniotic infection syndrome after amniocentesis - a case report. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1982; 42: 676-9.
220. Yoon G, Chernos J, Sibbald B, Lowry RB, Connors G, Simrose R, Bernier FP. Association between congenital foot anomalies and gestational age at amniocentesis. *Prenat Diagn* 2001; 21: 1137-41.
221. Yukobowich E, Anteby EY, Cohen SM, Lavy Y, Granat M, Yagel S. Risk of fetal loss in twin pregnancies undergoing second trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 231-4.
222. Yuksel B, Greenough A, Naik S, Cheeseman P, Nicolaides KH. Perinatal lung function and invasive antenatal procedures. *Thorax* 1997; 52: 181-4.
223. Zaremba J, Pawłowska B, Ilnicka A, Czyżewska J, Szirkowiec W, Zdzienicka E. Badania prenatalne- próba oceny efektywności i ryzyka na podstawie materiału jednego ośrodka. *Neurol Neurochir Pol* 1999; 3: 541-9.

## ZALĄCZNIK NR 1



Instytut Położnictwa i Chorób Kobietych  
Akademii Medycznej w Gdańsku

### KLINIKA POŁOŻNICTWA

✉ 80-402 Gdańsk, ul. Kliniczna 1 a; (58) 349.34.41; 341.18.03;  
☎/📠 (58)341.80.03

Kierownik Kliniki - dr hab. n. med. Krzysztof Preis

Gdańsk, 23.09.02

Szanowna Pani,

Uprzejmie prosimy o wzięcie udziału w przygotowanej przez nas ankiecie. Uzyskane informacje umożliwią nam lepszą opiekę - prowadzenie ciąży i porodu u ciężarnych powyżej 34. roku życia. Ankieta dotyczy przebiegu ciąży od momentu wykonania u Pani amniopunkcji, terminu i przebiegu porodu oraz stanu zdrowia dziecka. Ankieta jest anonimowa.

Z góry dziękujemy za wzięcie udziału w naszej ankiecie.

Z wyrazami szacunku,

lek. med. Katarzyna Ciach

***Bardzo prosimy o uzupełnienie lub zakreślenie odpowiedzi:***

Data urodzenia

1. Czy od momentu wykonania amniopunkcji wystąpiły powikłania w przebiegu ciąży?

- |                                 |                              |                              |
|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1. bóle w dole brzucha          | tak <input type="checkbox"/> | nie <input type="checkbox"/> |
| jak długo.....                  | kiedy.....                   |                              |
| 2. plamienia                    | tak <input type="checkbox"/> | nie <input type="checkbox"/> |
| jak długo.....                  | kiedy.....                   |                              |
| 3. krwawienia                   | tak <input type="checkbox"/> | nie <input type="checkbox"/> |
| jak długo.....                  | kiedy.....                   |                              |
| 4. odpływanie płynu owodniowego | tak <input type="checkbox"/> | nie <input type="checkbox"/> |
| jak długo.....                  | kiedy.....                   |                              |
| 5. poronienie                   | tak <input type="checkbox"/> | nie <input type="checkbox"/> |
| data.....                       | .....                        |                              |
| 6. obrzęki                      | tak <input type="checkbox"/> | nie <input type="checkbox"/> |
| jak długo.....                  | kiedy.....                   |                              |



7. wymioty tak  nie   
 jak długo.....kiedy.....
8. nadciśnienie tętnicze tak  nie   
 od którego miesiąca ciąży.....
- czy przyjmowała Pani leki tak  nie   
 Jeżeli tak, to jakie .....
9. cukrzyca ciężarnych tak  nie   
 Jeżeli tak, to czy była Pani na diecie cukrzycowej tak  nie   
 czy przyjmowała insulinę tak  nie
10. infekcje dróg moczowych tak  nie   
 kiedy.....
11. poród przedwczesny tak  nie   
 data.....
12. czy była Pani hospitalizowana w trakcie ciąży tak  nie   
 Jeżeli tak, to z jakiej przyczyny i w którym tygodniu ciąży?.....  
 .....

2. Czy w trakcie **obecnej ciąży**, po amniopunkcji, była Pani narażona na czynniki szkodliwe dla zdrowia takie jak:

- naświetlanie promieniami rtg tak  nie   
 okoliczności.....
- choroby zakaźne tak  nie   
 jakie?.....  
 kiedy?.....
- leki tak  nie   
 jakie?.....  
 kiedy?.....
- alkohol tak  nie  jaki?.....  
 ilość dziennie.....
- papierosy tak  nie   
 ile dziennie?  
 inne.....  
 .....

3. Dane dotyczące porodu:

- data.....
- miejsce porodu ( nazwa i adres szpitala).....
- powikłania tak  nie   
 jakie?.....
- cięcie cesarskie tak  nie   
 Jeżeli tak, to z jakiego powodu.....  
 .....
- kleszcze lub próżnociąg tak  nie

4. Dane dotyczące dziecka:

- płeć: męska  żeńska.

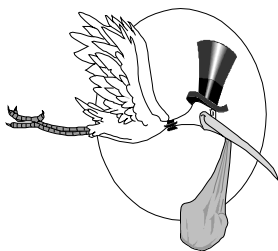
masa urodzeniowa.....  
czy u dziecka stwierdzono obecność wad wrodzonych?    tak     nie   
Jeżeli tak, to jakie?.....

.....  
czy dziecko chorowało w pierwszych tygodniach życia?    tak     nie   
Jeżeli tak, to na co? .....

.....  
5. Uwagi:.....  
.....  
.....  
.....

***Uprzejmie dziękujemy za wypełnienie ankiety. Prosimy o wysłanie jej w załączonej kopercie.***

## ZAŁĄCZNIK NR 2



Instytut Położnictwa i Chorób Kobietych  
Akademii Medycznej w Gdańsku

### KLINIKA POŁOŻNICTWA

✉ 80-402 Gdańsk, ul. Kliniczna 1 a; (58) 349.34.17;

✉ ☎/📠 (58) 341.80.03

Kierownik Kliniki - dr hab. n. med. Krzysztof Preis

Gdańsk, 23.09.02

Szanowna Pani,

Uprzejmie prosimy o wzięcie udziału w przygotowanej przez nas ankiecie. Uzyskane informacje umożliwią nam lepszą opiekę - prowadzenie ciąży i porodu u ciężarnych powyżej 34. roku życia. Ankieta jest anonimowa.

Z góry dziękujemy za wzięcie udziału w naszej ankiecie.

Z wyrazami szacunku,

lek. med. Katarzyna Ciach

***Bardzo prosimy o uzupełnienie lub zakreślenie odpowiedzi:***

Data urodzenia .....

Zawód.....

1. Pierwsza miesiączka w..... roku życia.

Cykle:     regularne         nieregularne

2. Ilość porodów.....; w tym: fizjologiczne .....cięcia cesarskie.....  
kleszcze lub próżnościag.....

3. Ilość poronień....., w tym: naturalne .....sztuczne.....

4. Przebieg **poprzednich ciąż**:

- |  |                              |                              |
|--|------------------------------|------------------------------|
| a. bez powikłań                            | tak <input type="checkbox"/> | nie <input type="checkbox"/> |
| b. plamienia lub krwawienia                | tak <input type="checkbox"/> | nie <input type="checkbox"/> |
| c. odpływanie płynu owodniowego            | tak <input type="checkbox"/> | nie <input type="checkbox"/> |
| d. nadciśnienie lub obrzęki lub białkomocz | tak <input type="checkbox"/> | nie <input type="checkbox"/> |
| e. niedokrwistość                          | tak <input type="checkbox"/> | nie <input type="checkbox"/> |
| f. konflikt serologiczny w układzie Rh     | tak <input type="checkbox"/> | nie <input type="checkbox"/> |
| g. inne.....                               |                              |                              |

5. Przebieg **poprzednich porodów**:

- |   |                              |                  |
|---|------------------------------|------------------|
| a. fizjologiczny                              | tak <input type="checkbox"/> | które ciąże..... |
| b. przedwczesny                               | tak <input type="checkbox"/> | które ciąże..... |
| c. przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego | tak <input type="checkbox"/> | które ciąże..... |
| d. łożysko przodujące                         | tak <input type="checkbox"/> | które ciąże..... |
| e. nieprawidłowe położenie płodu              | tak <input type="checkbox"/> | które ciąże..... |
| f. indukcja farmakologiczna                   | tak <input type="checkbox"/> | które ciąże..... |



9. Dane dotyczące **porodu**:

- a. data.....
- b. miejsce porodu ( nazwa i adres szpitala).....
- c. powikłania      tak     nie   
jakie?.....
- d. cięcie cesarskie    tak     nie
- e. Jeżeli tak, to z jakiego powodu?.....  
.....  
.....
- f. kleszcze/ próżnościąg      tak     nie

10. Dane dotyczące **dziecka**:

- a. płeć                      męska                       żeńska.
- b. masa urodzeniowa.....
- c. czy u dziecka stwierdzono obecność wad wrodzonych?      tak     nie   
Jeżeli tak, to jakie?.....  
.....
- d. czy dziecko chorowało w pierwszych tygodniach życia?    tak     nie   
Jeżeli tak, to na co?.....

11. Stan zdrowia przed obecną ciążą:

- a. chorowałam    tak     nie
- b. choroby przebyte.....
- c. wady wrodzone.....
- d. inne.....  
.....

12. Grupa krwi pacjentki.....

13. Czy lekarz informował Panią o możliwości wykonania amniopunkcji? ( badania genetycznego wykonywanego z płynu owodniowego)

tak     nie

Jeżeli tak, to z jakiego powodu nie zdecydowała się Pani na ten zabieg?.....  
.....

14. Uwagi.....  
.....  
.....

***Uprzejmie dziękujemy za wypełnienie ankiety. Prosimy o wysłanie jej w załączonej kopercie.***

## ZAŁĄCZNIK NR 3

### Przychodnie gdańskie

1. Nadmorskie Centrum Medyczne Przychodnia „Kołobrzeska” Poradnia K ul. Kołobrzeska 46
2. Nadmorskie Centrum Medyczne Przychodnia „Jagiellońska” Poradnia K ul. Jagiellońska 7
3. NZOZ „Etermed” Sp z o. o. Poradnia Ginekologiczno-Położnicza ul. Żabi Kruk 10
4. NZOZ Centrum Pediatriczno-Internistyczne „Jaskółka” Sp. z o. o. Poradnia K ul. Jaskółcza 7/15
5. NZOZ Gdańskie Centrum Zdrowia Poradnia K ul. Oliwska 62
6. NZOZ Błękitny Nowy Port ul. Oliwka 62
7. NZOZ „Przychodnia Morena” Sp. z o. o. Poradnia Ginekologiczno-Położnicza ul. Jaśkowa Dolina 105
8. NZOZ Centrum Medyczne „Zaspa” Poradnia K ul. Burzyńskiego 1
9. NZOZ Centrum Medyczne VII Dwór Sp. z o. o. Poradnia Ginekologiczno-Położnicza ul. Abrahama 25
10. NZOZ „Spółka Medyczna Jesionowa” Sp. z o. o. Poradnia Ginekologiczno-Położnicza ul. Jesionowa 5
11. NZOZ „Przychodnia Wassowskiego” Poradnia Ginekologiczno-Położnicza ul. Wassowskiego 2
12. NZOZ Przychodnia Lekarska Nowy Chełm Poradnia Ginekologiczna ul. Chałubińskiego 23
13. NZOZ „Stogi” Sp. z o. o. Poradnia Kobiet ul. Stryjewskiego 29
14. NZOZ Przychodnia Lekarska Suchanino ul. Otwarta 4
15. NZOZ Nadmorskie Centrum Medyczne „Piastowska” Poradnia K ul. Piastowska 27
16. NZOZ „Przychodnia Mickiewicza” ul. Mickiewicza 28/30
17. NZOZ „Przychodnia Kartuska” Poradnia Położniczo-Ginekologiczna ul. Kartuska 63/65
18. NZOZ „Przychodnia Brzeźno” Sp. z o. o. Poradnia K ul. Gałczyńskiego 6