

Aleksandra Gintowt-Chakour

**ANALIZA PARAMETRÓW MEDYCZNYCH I SPOŁECZNYCH
1200 PACJENTEK PORADNI GENETYCZNEJ
UNIWERSYTECKIEGO CENTRUM KLINICZNEGO W GDAŃSKU
OBJĘTYCH PROGRAMEM BADAŃ PRENATALNYCH
W LATACH 2005-2010**

Katedra i Zakład Biologii i Genetyki Medycznej

Gdański Uniwersytet Medyczny

Promotor:

dr hab. n. med. Beata S. Lipska-Ziętkiewicz

Gdańsk 2019

1. SPIS TREŚCI

1. SPIS TREŚCI	1
2. WYKAZ SKRÓTÓW	4
3. WSTĘP	6
3.1. Badania prenatalne	6
3.1.1. Znaczenie badań prenatalnych w ochronie zdrowia kobiet w ciąży	6
3.1.2. Historia i organizacja programów badań prenatalnych na świecie i w Polsce	9
3.1.3. Kryteria kwalifikacji kobiet ciężarnych do objęcia opieką Programu	
Badań Prenatalnych	14
3.1.4. Techniki badań przesiewowych i diagnostycznych stosowanych	
w opiece prenatalnej	19
3.1.5. Aspekty psychologiczne i społeczne badań prenatalnych	22
3.2. Demograficzne, socjologiczne i medyczne aspekty prokreacji	26
3.2.1. Przemiany i tendencje demograficzne związane ze sferą prokreacji w Polsce	26
3.2.2. Czynniki środowiskowe wpływające na przebieg ciąży	29
3.3. Wyniki przeprowadzonych dotychczas w Polsce badań pacjentek	
korzystających z badań prenatalnych	33
4. CELE PRACY	39
5. MATERIAŁ	40
6. METODY	41
6.1. Ankieta	41

6.2. Metody statystyczne	42
7. WYNIKI	44
7.1. Charakterystyka kliniczna i demograficzna badanej grupy	44
7.1.1. Dane demograficzne	44
7.1.2. Obciążenia medyczne kobiety ciężarnej	46
7.1.3. Dane dotyczące poprzednich ciąż i sfery prokreacji	49
7.1.4. Dane dotyczące obecnej ciąży	52
7.1.5. Dane kliniczne i demograficzne dotyczące partnerów	55
7.2. Analiza wskazań do włączenia pacjentek do Programu Badań Prenatalnych	56
7.3. Realizacja Programu Prenatalnego	64
7.4. Parametry różnicujące pacjentki Programu Prenatalnego	70
7.4.1. Wiek	70
7.4.2. Miejsce zamieszkania	72
7.4.3. Wykształcenie / zawód	82
7.4.4. Partnerzy pacjentek	85
7.4.5. Obciążenia medyczne oraz dane dotyczące poprzednich ciąż i sfery prokreacji	86
7.4.6. Przebieg obecnej ciąży	87
7.4.7. Stopień zaawansowania ciąży w momencie włączenia do Programu Prenatalnego	89
7.5. Trendy na przestrzeni czasu trwania badania	92
7.6. Analiza decyzji pacjentek odnośnie skorzystania z badań diagnostycznych	95
8. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA	100
8.1. Ograniczenia wynikające z zastosowanej metodologii	100

8.2. Ocena reprezentatywności badanej grupy	101
8.3. Charakterystyka kliniczna pacjentek Programu Badań Prenatalnych na tle danych populacyjnych	106
8.4. Parametry różnicujące pacjentki Programu Prenatalnego	112
8.5. Odmienność parametrów demograficznych i cech klinicznych pacjentek skierowanych do Programu wyłącznie z powodu wieku >35 r. ż.	118
8.6. Ocena poszczególnych wskazań do objęcia Programem	120
8.7. Ocena czynników wpływających na decyzję pacjentek o poddaniu się badaniom diagnostycznym	123
8.8. Ocena tendencji w zakresie realizacji badań prenatalnych w Polsce i w innych krajach europejskich na przestrzeni lat 1980-2010	126
8.9. Podsumowanie	132
9. WNIOSKI	134
10. STRESZCZENIE	135
11. PIŚMIENNICTWO	137
11.1 Źródła internetowe	147
12. SPIS TABEL	148
13. SPIS RYCIN	149
14. ZAŁĄCZNIKI	150
14.1. Ankieta	150

2. WYKAZ SKRÓTÓW

aCGH	porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy (ang. <i>microarray based comparative genomic hybridisation</i>)
ADEC	ang. <i>Australian Drug Evaluation Committee</i>
AFP	alfa-fetoproteina
beta-HCG	gonadotropina kosmówkowa podtyp beta
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
cfDNA	krążące DNA płodowe (ang. <i>circulating fetal DNA</i>)
CRL	długość ciemieniowo-siedzeniowa (ang. <i>crown-rump length</i>)
DNA	kwasy dezoksyrybonukleinowe
EUROCAT	ang. <i>European Surveillance of Congenital Anomalies</i>
FAS	płodowy zespół alkoholowy (ang. <i>fetal alcohol syndrome</i>)
FASS	szwedz. <i>Farmaceutiska Specialiteter i Sverige</i>
FASDs	spektrum płodowych zaburzeń alkoholowych (ang. <i>fetal alcohol spectrum disorders</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
FMF	Fundacja Medycyny Prenatalnej (ang. <i>Fetal Medicine Foundation</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HCG	gonadotropina kosmówkowa
IQR	rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>interquartile range</i>)

ISUOG	Międzynarodowe Towarzystwo Ultrasonografii w Położnictwie (ang. <i>International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i>)
MPS	masywne równoległe sekwencjonowanie (ang. <i>massively parallel sequencing</i>)
NSPLiM	Narodowy Spis Powszechny Ludności i Mieszkań
NB	kość nosowa (ang. <i>nasal bone</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIPT	badanie wolnego DNA płodowego (ang. <i>non-invasive prenatal testing</i>)
NT	przezierność karkowa (ang. <i>nuchal translucency</i>)
PAPP-A	ciężowe białko osoczowe A (ang. <i>pregnancy associated plasma protein A</i>)
PTG	Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
PTGiP	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
PTGC	Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka
RCOG	ang. <i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</i>
SNP	polimorfizm pojedynczego nukleotydu (ang. <i>single nucleotide polymorphism</i>)
uE3	wolny estriol
TORCH	akronim chorób infekcyjnych: toksoplazmoza, inne, różyczka, cytomegalia, zakażenie wirusem opryszczki (ang. <i>Toxoplasmosis, Other, Rubella, Cytomegalovirus and Herpes infections</i>)
UCK	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
USG	badanie ultrasonograficzne

3. WSTĘP

3.1. Badania prenatalne

3.1.1. Znaczenie badań prenatalnych w ochronie zdrowia kobiet w ciąży

Wady wrodzone oraz choroby genetyczne występują w od 3 do 5% ciąż, z czego nieprawidłowości chromosomów występują z częstością 1 na 150 żywych urodzeń. [Carlson 2017] Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP, dawniej: Polskie Towarzystwo Ginekologiczne, PTG) każdej kobiecie w Polsce, niezależnie od wieku, należy zaproponować skorzystanie z przesiewowych badań nieinwazyjnych w kierunku najczęściej występujących aberracji chromosomowych oraz wad wrodzonych. [Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w zakresie diagnostyki prenatalnej. 2009] Zalecenia te są zgodne ze stanowiskiem prezentowanym przez zagraniczne towarzystwa oraz zespoły eksperckie, podkreślające konieczność objęcia badaniami przesiewowymi całej populacji kobiet ciężarnych. [Skirton 2013, Committee on Practice Bulletins – Obstetrics, Committee on Genetics, and the Society for Maternal-Fetal Medicine 2016, Park 2016, Rink 2016]

Najczęstszą chromosomopatię stanowi zespół Downa, który występuje z częstością 1:800 żywych urodzeń. [Stembalska 2011, Alldred 2017, Carlson 2017] Zespół ten jest najczęstszą przyczyną genetyczną niepełnosprawności intelektualnej i odpowiada za ok. 15% jej przypadków. [Bittles 2002] Znacząco niższą częstością występowania charakteryzują się pozostałe aneuploidie chromosomów autosomalnych - od 1: 6000 do 1: 8000 w przypadku zespołu Edwardsa oraz od 1: 10000 do 1 : 20000 w przypadku zespołu Patau. Ryzyko wystąpienia tych zespołów, podobnie jak w przypadku zespołu Downa, znacząco wzrasta wraz z wiekiem matki. [Cereda 2012, Caba 2013, Carlson 2017] W porównaniu z kobietą 20-letnią,

dla której ryzyko urodzenia dziecka z zespołem Downa wynosi 1:1480, dla kobiety 35-letniej wartość ryzyka wzrasta do 1:353, a dla kobiety w wieku lat 40 wynosi już 1 : 35. [Carlson 2017]

<i>Wiek [lata] matki według oszacowanej daty porodu</i>	<i>Ryzyko trisomii 21</i>	<i>Ryzyko innych nieprawidłowości chromosomowych</i>
20	1 : 1480	1 : 525
25	1 : 1340	1 : 475
30	1 : 940	1 : 384
35	1 : 353	1 : 178
40	1 : 85	1 : 62
45	1 : 35	1 : 18

Tab. 1. Zależność ryzyka aneuploidii chromosomów autosomalnych u płodu od wieku ciężarnej. [zmodyfikowano za: Carlson 2017]

Ocena chromosomów w badaniu cytogenetycznym umożliwia również identyfikację aberracji liczbowych chromosomów płci w takich zespołach jak Turnera i zespół Klinefeltera a także dużych zmian w strukturze chromosomów jak translokacje niezrównoważone, delecje, duplikacje oraz inwersje skutkujące obecnością wad wrodzonych i/lub niepełnosprawności intelektualnych.

Celem testów przesiewowych jest identyfikacja kobiet z grupy wysokiego ryzyka urodzenia dziecka z chromosomopatią, którym następnie proponuje się skorzystanie z badań diagnostycznych (por. niżej 3.1.4), pozwalającej na ostateczne rozpoznanie lub wykluczenie aberracji. Za ryzyko wysokie przyjmuje się na wartości ryzyka na poziomie 1 : 300 i wyższym, za ryzyko niskie – wartości 1 : 1000 i niższe, pomiędzy tymi wartościami znajduje się zakres ryzyka pośredniego. [Stembalska 2011, Carlson 2017] Według aktualnych rekomendacji PTGiP etap badań przesiewowych można wyjątkowo pominąć w przypadku kobiet powyżej 40

roku życia oraz tych ciężarnych, które świadomie zrezygnowały z etapu przesiewowego po uprzednim poinformowaniu pacjentek o możliwych powikłaniach procedur inwazyjnych. Pacjentki obciążone wysokim ryzykiem aberracji chromosomowych płodu wymagają porady specjalistycznej udzielanej przez lekarza specjalistę genetyki klinicznej, która uwzględni wywiad genetyczny, ocenę i interpretację uzyskanych wyników oraz niezależną decyzję pacjentki w kwestii dalszego postępowania. Pacjentki, które zdecydowały się na badania diagnostyczne powinny wyrazić zgodę w formie pisemnej. Decyzja może zostać przez pacjentkę zmieniona w dowolnym czasie przed wykonaniem badania. W praktyce zastosowanie może mieć umożliwienie niezdecydowanym pacjentkom zastanowienia się w domu i przekazania decyzji telefonicznie. W sytuacji takiej pacjentka może skorzystać z wystawionego jej skierowania na badanie diagnostyczne lub nie; w przypadku decyzji o poddaniu się badaniu, podpisując formularz zgody przed badaniem.

Jednym z celów diagnostyki prenatalnej jest umożliwienie pacjentce podjęcia autonomicznej decyzji co do dalszego postępowania w przypadku stwierdzenia aberracji chromosomowych u płodu, co może być wskazaniem do przerwania ciąży. Zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami prawa, dopuszczalna jest terminacja ciąży w przypadkach ciężkiego i nieodwracalnego uszkodzenia płodu. Nie bez znaczenia pozostaje aspekt psychologiczny związany z odczuciami ulgi i spokoju po uzyskaniu przez pacjentkę wyników wskazujących na niskie ryzyko nieprawidłowości (przy świadomości 80-95%-owej czułości testów przesiewowych I trymestru ciąży) lub wykluczających aberrację chromosomową w badaniach diagnostycznych. [Wald 2003, Leung 2009, Schaelike 2009, Park 2016 Alldred 2017] W przypadku pacjentek, które decydują się na urodzenie dziecka z ciężkim i nieuleczalnym defektem genetycznym, wczesna diagnoza pozwala na psychiczne przygotowanie się na urodzenie chorego dziecka i jest wskazówką dla ginekologów

prowadzących ciążę odnośnie objęcia pacjentki szczególną opieką położniczą a następnie neonatologiczną.

Opieką programów badań prenatalnych obejmowane są również kobiety obciążone podwyższonym ryzykiem urodzenia dziecka z wadą/wadami wrodzonymi uwarunkowanymi wieloczynnikowo np. wadą serca lub cewy nerwowej oraz chorobą jednogenową. W niektórych przypadkach wad wieloczynnikowych możliwa jest interwencja terapeutyczna już na etapie rozwoju wewnątrzmacicznego płodu. W innych uzyskanie diagnozy wady wieloczynnikowej na etapie prenatalnym pozwala na właściwe zaplanowanie postępowania po urodzeniu się dziecka: korektę chirurgiczną wady lub w przypadkach wad letalnych podjęcie przez pacjentkę autonomicznej decyzji o terminacji ciąży.

Wobec wzrastającego wieku kobiet, w którym decydują się na prokreację oraz rozwoju technik przesiewowych badań prenatalnych (testy FMF – *Fetal Medicine Foundation*) oraz coraz częściej stosowana analiza wolnego, pozakomórkowego DNA płodu we krwi matki tzw. NIPT (ang. *non-invasive prenatal testing*) badania prenatalne stały się szczególnie istotną kwestią społeczną.

3.1.2. Historia i organizacja programów badań prenatalnych na świecie i w Polsce

Pierwszy opis zastosowania prenatalnego badania ultrasonograficznego opublikowano w roku 1958. [Boyd 2012]. Na przestrzeni dekad stale doskonalono aspekty techniczne stosowanej aparatury jak również zdobywano wiedzę empiryczną i doświadczenie wraz ze zwiększaniem się kohort pacjentek poddanych badaniu oraz gromadzeniu danych *follow-up*.

Od roku 1966 możliwa stała się analiza cytogenetyczna płodu, wykorzystująca komórki płodowe uzyskane z hodowli *in vitro* komórek owodniowych izolowanych z płynu owodniowego pobranego metodą amniopunkcji. [Steele 1966] W latach 1973 i 1974 pojawiły się pierwsze doniesienia na temat analizy kariotypów płodów z materiału uzyskanego drogą

biopsji cytotrofoblastu [Kullander 1973, Hahnemann 1974]. W 1972 roku wykazano związek pomiędzy podwyższonym poziomem alfa-fetoproteiny (AFP) w surowicy krwi ciężarnej a obecnością otwartych wad cewy nerwowej płodu, co doprowadziło do realizacji pierwszego programu badań przesiewowych w tym kierunku. [Brock 1972, Brock 1973] Powiązanie poziomu AFP z ryzykiem takich aneuploidii płodu jak zespół Downa i Edwardsa sięga roku 1984, kiedy to pojawiły się pierwsze rekomendacje dotyczące zastosowania tego parametru w badaniach przesiewowych. [Cuckle 1984, Merkatz 1984, Russo 2014] W następnych latach uwzględniono kolejne markery biochemiczne takie jak gonadotropina kosmówkowa (HCG), wolny estriol oraz inhibina A, co doprowadziło do opracowania testów biochemicznych określanych jako „test potrójny” i „test poczwórny”. [Wald 1988, Haddow 1997, Russo 2014]. Od połowy lat osiemdziesiątych XX wieku przesiewowe badania biochemiczne wraz z ultrasonografią płodu w II trymestrze ciąży znalazły szerokie zastosowanie w badaniach prenatalnych. [Park 2016] W latach dziewięćdziesiątych XX wieku wykazano przydatność oznaczenia poziomu białka PAPP-A oraz wolnej beta-HCG w pierwszym trymestrze ciąży w ocenie ryzyka chromosomopatii płodu, co pozwoliło na opracowanie tzw. „testu podwójnego”. [Spencer 1992, Wald 1992] Równocześnie przeprowadzano badania nad rolą oceny przezierności karkowej (ang. *nuchal translucency*, NT), oraz wieku ciężarnej oraz połączeniem tych parametrów z parametrami biochemicznymi (białko PAPP-A, wolna beta-HCG) pierwszego trymestru, co pozwoliło na znaczne zwiększenie wykrywalności zespołu Downa w porównaniu z wcześniej wykorzystywanymi testami. [Nicolaidis 1992, Noble 1995, Snijders 1998] Test łączący wyżej wymienione parametry, wykonywany pomiędzy 11 a 13(+6 dni) tygodniem ciąży stał się obecnie jedną z najczęściej stosowanych i użytecznych strategii badań przesiewowych, co uzasadnia wysoka czułość (95%) i specyficzność testu, a także możliwość uzyskania wyniku w I trymestrze ciąży. [Park 2016] Test ten, certyfikowany przez *Fetal*

Medicine Foundation z Londynu, jest jednym ze standardów realizowanych w ramach Programu Prenatalnego obowiązującego obecnie w Polsce.

W roku 2005 ukazał się wynik raportu *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT) na temat realizacji badań prenatalnych w latach 2002-2004 w 18 krajach Europy (badanie nie obejmowało Polski). Badanie EUROCAT wykazało zróżnicowanie pomiędzy poszczególnymi krajami w kwestii podejścia do badań prenatalnych i wykrywalności anomalii płodu. W 10 z 18 krajów realizowano oficjalną politykę badań przesiewowych wszystkich kobiet ciężarnych w kierunku zespołu Downa, w 14 z 18 – w kierunku anomalii strukturalnych chromosomów. Kraje, w których nie realizowano oficjalnych, ogólnokrajowych badań przesiewowych w kierunku wykrycia zespołu Downa, lub w których nie przyjęto oficjalnych zasad dotyczących detekcji wad strukturalnych, charakteryzowały się najniższym odsetkiem przypadków zespołu Downa i wad cewy nerwowej wykrytych prenatalnie w odniesieniu do wszystkich rozpoznanych przypadków tych anomalii. Odwrotne proporcje zaobserwowano w krajach, w których realizowano politykę badań przesiewowych I trymestru [EUROCAT Special Report: Prenatal Screening Policies in Europe 2005, Boyd 2008] Kolejny raport EUROCAT przedstawiający sytuację w 14 europejskich krajach w roku 2009/2010 ponownie wykazał znaczące zróżnicowanie w dostępności do przesiewowych badań prenatalnych: od krajów, w których wydano oficjalne rekomendacje i realizowano programy badań przesiewowych dla wszystkich kobiet w ciąży, niezależnie od wieku (np. Belgia, Dania, Francja, Wielka Brytania), przez kraje zapewniające refundację testów przesiewowych jedynie kobietom z grup wysokiego ryzyka (Austria) po kraje, w których nie wydano wytycznych ani nie realizowano programów krajowych (np. Chorwacja, Irlandia, Szwecja). [EUROCAT Special Report: Prenatal Screening Policies in Europe 2010] W roku 2010 odsetek zrealizowanych badań przesiewowych dla całej populacji kobiet w wieku prokreacyjnym wyniósł 61% w Anglii, 84% we Francji i 26% w Holandii. [Vassy 2014]

Pierwszy program badań prenatalnych w Polsce został zainicjowany w czerwcu 1980 roku i obejmował on Warszawę oraz ówczesne województwo stołeczne. W trakcie czterech lat realizacji programu skorzystały z niego 1172 pacjentki Zakładu Genetyki Instytutu Psychoneurologii, Instytutu Matki i Dziecka oraz Centrum Zdrowia Dziecka. [Zaremba 1986]

W kolejnych latach badaniami objęto pacjentki pozostałych regionów Polski, w tym Pomorza od roku 2005. W chwili obecnej aktem prawnym regulującym kwestię badań prenatalnych w Polsce jest *Ustawa z dnia 7 stycznia 1993 r. o planowaniu rodziny, ochronie płodu ludzkiego i warunkach dopuszczalności przerywania ciąży*. W artykule 2 ust. 2a stanowi ona, iż „organy administracji rządowej oraz samorządu terytorialnego, w zakresie swoich kompetencji określonych w przepisach szczególnych, są zobowiązane zapewnić swobodny dostęp do informacji i badań prenatalnych, szczególnie wtedy, gdy istnieje podwyższone ryzyko bądź podejrzenie wystąpienia wady genetycznej lub rozwojowej płodu albo nieuleczalnej choroby zagrażającej życiu płodu” (Dz. U. z 1993, Nr 17, poz. 78). Na podstawie ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych badania prenatalne należą do świadczeń gwarantowanych w dziedzinie genetyki klinicznej i laboratoryjnej genetyki medycznej (Dz. U. z 2004, Nr 210, poz. 2135). Ponadto, rozporządzenie z 16 sierpnia 2018 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej szczegółowo określa elementy opieki medycznej mające na celu uzyskanie dobrego stanu zdrowia matki i dziecka (Dz. U. z 2018, poz. 1756).

Od roku 2005 Program Badań Prenatalnych realizowany jest w Polsce w ramach profilaktycznych programów zdrowotnych finansowanych ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia. Według raportu Najwyższej Izby Kontroli z 2016 roku w okresie 2012 – 2015 w 18 poddanych kontroli jednostkach odsetek kobiet w ciąży, które skorzystały z badań prenatalnych, wzrósł z 14 do 19% (Badania prenatalne w Polsce. Informacja o wynikach kontroli. Najwyższa Izba Kontroli, 2016. Nr ewid. 21/2016/P/15/073/LKA). Analiza

dostępności świadczeń ginekologiczno-położniczych finansowanych ze środków publicznych wykazała nierówności w postępie pomiędzy mieszkankami miast a wsi. Na terenach wiejskich poradni ginekologiczno-położniczych było znacznie mniej w porównaniu z zapotrzebowaniem kobiet z ciąży, znajdowały się one z znacznym oddaleniu od miejsc zamieszkania pacjentek oraz nie zawsze zapewniały one pełen zakres badań zalecanych przez standardy opieki okołoporodowej (Dostępność świadczeń ginekologiczno-położniczych finansowanych ze środków publicznych na terenach wiejskich. Informacja o wynikach kontroli. Najwyższa Izba Kontroli. LBI.430.003.2017. Nr ewid. 1/2018/P/17/061/LBI.). Obecnie w województwie pomorskim kobiety w ciąży kwalifikujące się do programu mają możliwość skorzystania z prenatalnych badań ultrasonograficznych oraz biochemicznych, jak również z badań diagnostycznych w czterech jednostkach zaangażowanych w jego realizację. Poza refundacją NFZ pozostaje analiza wolnego płodowego DNA z krwi matki.

3.1.3. Kryteria kwalifikacji kobiet ciężarnych do objęcia opieką Programu Badań Prenatalnych

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U. nr 2013, poz. 1505) do Programu Badań Prenatalnych kwalifikują się kobiety w ciąży spełniające co najmniej jedno z kryteriów wymienionych w Tabeli 2.

<i>Kryteria włączenia pacjentki do Programu Badań Prenatalnych NFZ w roku 2019</i>	
1.	Wiek matki powyżej 35 lat (badanie przysługuje kobiecie począwszy od roku kalendarzowego, w którym kończy 35 lat)
2.	Wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka
3.	Stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka
4.	Stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenetycznie lub wieloczynnikową
5.	Stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG i/lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu

Tab. 2. Kryteria włączania pacjentek do Programu Badań Prenatalnych NFZ w roku 2019.

Kryteria te zostały opracowane przez powołany przez ministra zdrowia w 2003 roku Zespół do spraw opracowania Programu badań prenatalnych w Polsce, składający się z ginekologów, położników oraz genetyków klinicznych. W Tabeli 3 przedstawiono pierwotne, opracowane przez Zespół kryteria, nie odbiegające istotnie od kryteriów stosowanych obecnie.

<i>Kryteria włączenia pacjentki do Programu Badań Prenatalnych według Zespołu do spraw opracowania Programu Badań Prenatalnych w Polsce w roku 2003</i>	
1.	Kobiety w ciąży od 35 roku życia
2.	Kobiety w ciąży, u których w poprzedniej ciąży stwierdzono aberracje chromosomalne u płodu
3.	Kobiety w ciąży, u których stwierdza się występowanie strukturalnych aberracji chromosomowych w rodzinie
4.	Kobiety w ciąży o znacznie zwiększonym ryzyku urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenicznie lub wieloczynnikowo
5.	Kobiety w ciąży, u których w obecnej ciąży stwierdzono nieprawidłowe stężenie biochemicznych markerów dobrostanu ciąży lub nieprawidłowy wynik badania USG

Tab. 3. Kryteria włączenia pacjentki do Programu Badań Prenatalnych według Zespołu do spraw opracowania Programu badań prenatalnych w Polsce w roku 2003.

Ze względu na nieco odmienne kryteria włączenia do programu zawarte w Załączniku nr 5 do zarządzenia Nr 86/2005 z dnia 13 października 2005 r. Prezesa narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie zatwierdzenia do realizacji profilaktycznych programów zdrowotnych zostały one przedstawione w Tabeli 4. Kryteria te dotyczyły realizacji programu w roku 2006.

Załącznik 5 do Zarządzenia Nr 53/2006 z dnia 25 sierpnia 2006 r. w sprawie zatwierdzenia do realizacji profilaktycznych programów zdrowotnych definiuje kryteria włączenia do programu zgodne z obecnie obowiązującymi. Kryteria te dotyczyły realizacji Programu Badań Prenatalnych od roku 2007, a kolejne zarządzenia wydane do chwili obecnej ich nie zmieniły.

<i>Kryteria włączenia pacjentki do Programu Badań Prenatalnych NFZ w roku 2006</i>	
1.	Wiek powyżej 35 roku życia,
2.	Wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowych u płodu
3.	Występowanie strukturalnych aberracji chromosomowych w rodzinie,
4.	Kobiety z nieprawidłowym kariotypem, np. translokacją,
5.	Stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG i/lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu.

Tab. 4. Kryteria włączania pacjentek do Programu Badań Prenatalnych w roku 2006.

Przedstawione powyżej kryteria włączenia pacjentek do Programu Badań Prenatalnych NFZ odbiegają od aktualnych Rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników dotyczących postępowania w zakresie diagnostyki prenatalnej z roku 2009, według których wszystkie kobiety ciężarne w Polsce, bez względu na wiek, powinny mieć zaproponowane przesiewowe badania prenatalne w kierunku najczęściej spotykanych wad rozwojowych i aberracji chromosomowych. [Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w zakresie diagnostyki prenatalnej 2009] Według zaleceń PTGiP badania diagnostyczne powinny być poprzedzone badaniem przesiewowym, przy czym wyjątkiem mogą być ciężarne od 40 roku życia lub świadomie rezygnujące z badań przesiewowych. W przypadku uzyskania wartości ryzyka 1 : 300 i wyższych zalecane jest zaproponowanie pacjentce badań diagnostycznych.

Wśród pacjentek programów badań prenatalnych dominuje grupa kobiet skierowanych do programu ze względu na wiek. Kryterium kwalifikacji do objęcia opieką Programu Prenatalnego ze względu na wiek stanowi ukończenie przez kobietę co najmniej 35 roku życia

w danym roku kalendarzowym. Próg 35 lat został ustalony na podstawie analizy stopnia ryzyka urodzenia dziecka z aneuploidią (wzrastającego wraz z każdym kolejnym rokiem dodanym do wieku ciężarnej) względem ryzyka utraty ciąży związanego z procedurami inwazyjnymi. [Haddow 1994]

Kolejna grupa wskazań obejmuje nieprawidłowości stwierdzone w badaniach ultrasonograficznych płodu przeprowadzonych u pacjentki przed wizytą u lekarza genetyka klinicznego, jak również wyniki testów biochemicznych wskazujących na podwyższone ryzyko obecności aberracji chromosomowej płodu. W większości przypadków dotyczy to badania USG pierwszego trymestru ciąży wraz z testem PAPP-A oraz w ostatnich latach nieprawidłowego wyniku badania wolnego DNA płodowego (NIPT). W rzadszych sytuacjach do programu prenatalnego kierowane są pacjentki, u których nieprawidłowości w badaniu USG płodu zostały stwierdzone w późniejszych tygodniach ciąży oraz pacjentki, u których z uwagi na zaawansowanie ciąży spośród testów biochemicznych wykonano jedynie tzw. „test potrójny”.

Istotnym wskazaniem do włączenia do programu badań prenatalnych jest obecność zrównoważonej aberracji chromosomowej u pacjentki lub jej partnera, co poza znacznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia poronienia wiązać się może z podwyższeniem ryzyka urodzenia się dziecka z niezrównoważeniem chromosomowym skutkującym niepełnosprawnością intelektualną i obecnością wad wrodzonych. W części przypadków nosiciele translokacji zrównoważonych identyfikowani są po rozpoznaniu aberracji chromosomowej u dziecka lub płodu w poprzedniej ciąży, obecność której stanowi odrębne wskazanie do włączenia do programu badań prenatalnych.

Umożliwienie pacjentce skorzystania z opieki programu prenatalnego w kolejnej ciąży w przypadku urodzenia dziecka z prostą trisomią chromosomów 21, 18 lub 13 lub ich rozpoznania u płodu we wcześniejszej ciąży związane jest z nieco podwyższonym ryzykiem

ich powtórzenia. W przypadku zespołu Downa ryzyko powtórzenia się zespołu u kolejnego dziecka młodych, fenotypowo prawidłowych rodziców wynosi 1-2% [Kovaleva 2010]. W większości wypadków powtórzenie się nietranslokacyjnej postaci zespołu jest wynikiem mozaicyzmu gonadalnego. Dodatkowym wskazaniem w tej grupie pacjentek są aspekty psychologiczne związane z lękiem przed powtórzeniem się zespołu u płodu w kolejnej ciąży.

Odrębną grupę wskazań stanowi uprzednie urodzenie przez pacjentkę dziecka z wadami uwarunkowanymi wieloczynnikowo lub rozpoznanie wad wrodzonych z tej grupy w badaniu USG prenatalnym w poprzedniej ciąży. Etiologia wieloczynnikowa, obejmująca zarówno komponentę genetyczną, jak też nie zawsze w pełni poznane czynniki środowiskowe, dotyczy większości wady wrodzonych. Ryzyko powtórzenia się wady w kolejnej ciąży jest niskie i szacuje się je na 3-5%. Do często występujących wieloczynnikowych wad wrodzonych należą: wady cewy nerwowej, izolowane wodogłowie, stopy końsko-szpotawe, rozszczep wargi i/lub podniebienia oraz wady serca. W przypadku obciążenia wadami wieloczynnikowymi opieka prenatalna nad pacjentką wiąże się z ultrasonograficznym monitorowaniem kolejnej ciąży. Podstawowym badaniem przesiewowym w kierunku wad cewy nerwowej jest badanie USG II trymestru z dokładną oceną struktur wewnątrzczaszkowych i rdzenia kręgowego. W przypadku kobiet z przedciążowym BMI powyżej 35 kg/m² lub ograniczonym dostępem do dobrej jakości badania USG pomiędzy 18 a 22 tygodniem ciąży dodatkowo zastosowanie może znaleźć przesiewowe oznaczenie poziomu alfa-fetoproteiny w surowicy krwi ciężarnej. [Wilson 2014] Ponadto pacjentki obciążone wystąpieniem otwartej wady cewy nerwowej we wcześniejszych ciążach wymagają suplementacji zwiększoną dawką kwasu foliowego, szczególnie w okresie przed zapłodnieniem i w pierwszym miesiącu ciąży. [Moczulska 2017]

Do programu badań prenatalnych włączane są również pacjentki obciążone ryzykiem urodzenia dziecka z chorobą jednogenową. Przeprowadzenie badań molekularnych płodu w kierunku choroby autosomalnej recesywnej wymaga wcześniejszego potwierdzenia

nosicielstwa patogennego wariantu u pacjentki i jej partnera. W przypadku chorób autosomalnych dominujących oraz sprzężonych z chromosomem X wystarczające jest stwierdzenie obecności zmiany genetycznej jedynie u pacjentki lub ojca dziecka.

3.1.4. Techniki badań przesiewowych i diagnostycznych stosowanych w opiece prenatalnej

Do najczęściej stosowanych testów przesiewowych w kierunku zespołu Downa, Edwardsa i Pataua należy tzw. „test złożony I trymestru” łączący ocenę ultrasonograficznych oraz biochemicznych markerów aneuploidii, wykonywany w 11-13(+6 dni) tygodniu ciąży. Istotnym elementem oceny ultrasonograficznej jest pomiar przezierności karkowej (ang. *nuchal translucency*, NT) przy długości ciemieniowo-siedzeniowej (CRL) pomiędzy 45 a 84 mm. W części biochemicznej dokonuje się pomiaru stężenia białka A (PAPP-A) oraz wolnej podjednostki beta gonadotropiny kosmówkowej (beta-HCG) w surowicy kobiety ciężarnej. Ostateczna ocena ryzyka przeprowadzana przez program komputerowy bierze pod uwagę dodatkowo czynność serca płodu, wiek kobiety, zaawansowanie ciąży oraz obciążenie położnicze, a także masę ciała i rasę kobiety jak i liczbę płodów w obecnej ciąży. Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników badanie USG oraz komputerowa ocena ryzyka powinny być zgodne z zasadami *Fetal Medicine Foundation* i przeprowadzane przez ośrodki posiadające certyfikację PTGiP i FMF [Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w zakresie diagnostyki prenatalnej 2009] Wykorzystanie innych niż NT parametrów ultrasonograficznych takich jak ocena kości nosowej (NB), widma przepływu w przewodzie żylnym i na zastawce trójdzielnej, kąta czołowo-szczękowego lub anatomii płodu pozwala na zwiększenie czułości i swoistości testu. Uzyskane w teście ryzyko na poziomie 1 : 300 i wyższe określane jest jako ryzyko wysokie i prowadzi do zakwalifikowania pacjentki do badań diagnostycznych [Stembalska 2011, Carlson 2017] Czułość testu opartego o pomiar NT oraz parametry biochemiczne wynosi

w przypadku zespołu Downa 82-95%, odsetek wyników fałszywie ujemnych pozostaje na poziomie 1,2-7%. [Wald 2003, Leung 2009, Schaelike 2009, Park 2016 Alldred 2017]

Badaniem przesiewowym II trymestru jest tzw. „test potrójny”, przeprowadzany pomiędzy 14 a 20 tygodniem ciąży, polegający na pomiarze stężeń alfa-fetoproteiny (AFP), całkowitej beta gonadotropiny kosmówkowej HCG (beta-HCG) oraz niezwiązanego estriolu (uE3) w surowicy krwi kobiety ciężarnej. Oprócz oceny ryzyka trisomii, test ten wykorzystywany jest również do oceny ryzyka wad cewy nerwowej oraz powłok jamy brzusznej. Czulość testu po uwzględnieniu wieku ciężarnej wynosi 66-77%, odsetek wyników fałszywie dodatnich wynosi 5-14,5%. [Wald 2003, Sieroszewski 2010] Test „poczwórny”, rozszerzający parametry biochemiczne testu „potrójnego” o pomiar stężenia inhibiny A i biorący pod uwagę wiek ciężarnej, charakteryzuje się czulością na poziomie 78-81% i 5%-owym odsetkiem wyników fałszywie dodatnich. [Wald, 2003 Canick 2005]

W ramach realizowanego w Polsce Programu Badań Prenatalnych podstawą badań przesiewowych w kierunku chromosomopatii są badania I trymestru ciąży. U pacjentek, które miały wskazania i zdecydowały się na amniopunkcję, poziom AFP oznaczany jest w płynie owodniowym, w związku z czym nie przeprowadza się dodatkowego oznaczenia poziomu AFP w surowicy. Niezależnie od decyzji o amniopunkcji pacjentki Programu Badań Prenatalnych mają możliwość skorzystania z badania USG prenatalnego płodu, które przeprowadzane jest między 18 a 22 tygodniem ciąży. Badanie to ma na celu szczegółową ocenę budowy narządów płodu pod kątem występowania wad wrodzonych oraz określenie przybliżonej masy płodu na podstawie parametrów biometrycznych. [Rekomendacje Sekcji Ultrasonograficznej PTG 2015]

Nowoczesnym badaniem nieinwazyjnym w kierunku aneuploidii płodu jest analiza DNA płodowego (ang. *circulating fetal DNA*; cfDNA), obecnego w krwi ciężarnej. Do przeprowadzenia badania niezbędna jest odpowiednia frakcja wolnego płodowego DNA, która powinna stanowić co najmniej 4% całkowitego wolnego DNA w krwiobiegu ciężarnej

[Moczulska 2016] W badaniu wykorzystywana jest technika ilościowa (MPS, ang. *massively parallel sequencing*, masywne równoległe sekwencjonowanie) lub oparta na analizie SNP (ang. *single nucleotide polymorphism*, polimorfizm pojedynczego nukleotydu). [Łaczmańska 2014]

W przypadku zespołu Downa czułość testu wynosi ponad 99%, a odsetek wyników fałszywie dodatnich – 0,1%. [Łaczmańska 2014, Lockwood 2014] Dla pozostałych aneuploidii i wybranych aberracji strukturalnych czułość i swoistość testu jest nieco niższa.

Pewne rozpoznanie aneuploidii płodu na podstawie analizy cytogenetycznej możliwe jest dzięki zastosowaniu procedur inwazyjnych takich amniopunkcja i biopsja trofoblastu. [Dey 2013] Amniopunkcja wykonywana jest nie wcześniej niż w 15 tygodniu ciąży (15 tygodni+0 dni) i polega ona na pobraniu 15-30 ml płynu owodniowego za pomocą igły wprowadzonej przez powłokę brzuszną pod kontrolą USG. Biopsja trofoblastu, przeprowadzana po 10 tygodniu ciąży (10 tygodni+0 dni), jest zabiegiem przezbrzusznego lub przezszyjkowego pobrania komórek trofoblastu z łożyska pod ciągłą kontrolą ultrasonograficzną. Ryzyko utraty ciąży związane z amniopunkcją wynosi 0,1-1%, w przypadku biopsji trofoblastu obserwuje się wartości ryzyka na poziomie 0,2-2%. [Ghi 2016] W związku z koniecznością prowadzenia hodowli komórkowych czas oczekiwania na wynik badania cytogenetycznego płodu wynosi w przypadku amniopunkcji 2-3 tygodnie, a w przypadku biopsji trofoblastu – 7-10 dni. [Wieacker 2010, Kan 2014] Aneuploidie chromosomów 13, 18, 21, X i Y mogą być wykrywane charakteryzującą się wysoką czułością metodą rapid-FISH (szybka fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*), w której wykorzystywane są znakowane fluorescencyjnie sondy genetyczne hybrydujące do wybranych fragmentów chromosomów. W odróżnieniu do klasycznej analizy cytogenetycznej do badania wykorzystuje się 1-2 ml płynu owodniowego, a wynik jest dostępny w ciągu 2-5 dni. [Śmigiel 2007] Kolejną techniką pozwalającą na uzyskanie materiału do badania kariotypu płodu jest kordocenteza czyli pobranie krwi płodu poprzez nakłucie żyły pępowinowej pod kontrolą USG drogą przezbrzuszną. Zabieg ten wiąże

się z 1-2%-owym ryzykiem utraty ciąży, a wynik badania jest możliwy do uzyskania w ciągu 2 do 5 dni. [Claussen 1995, Wieacker 2010, Ghi 2016]

Badanie cytogenetyczne płodu pozwala na wykrycie aberracji liczbowych, jak również dużych aberracji strukturalnych chromosomów rzędu 5-10 milionów par zasad. W celu stwierdzenia obecności mniejszych delecji lub duplikacji konieczne jest zastosowanie sond FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*) lub badania a-CGH (porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy, ang. *microarray based comparative genomic hybridisation*). [Kan 2014] Materiał uzyskany dzięki procedurom inwazyjnym może być wykorzystany do analizy DNA płodu technikami biologii molekularnej w przypadkach podwyższonego ryzyka choroby jednogenowej płodu. [Wieacker 2010] W ramach realizowanego obecnie w Polsce Programu Badań Prenatalnych pacjentki mają możliwość skorzystania z klasycznej analizy cytogenetycznej płodu w kierunku aneuploidii, a przypadku podwyższonego ryzyka zespołu mikrodelecyjnego – z badania metodą FISH lub aCGH. Dostępne są również badania molekularne płodu w przypadku podwyższonego ryzyka choroby jednogenowej (Zarządzenie Nr 47/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 7 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie stomatologiczne ze zmianami, Załącznik 5).

3.1.5. Aspekty psychologiczne i społeczne w badaniach prenatalnych

Obowiązująca w poradnictwie genetycznym zasada niedyrektywności zapewnia pacjentce autonomiczne podjęcie decyzji dotyczącej poddania się określonym rodzajom badań prenatalnych. Rolą lekarza jest udzielenie pacjentce pełnej informacji na temat dostępnych metod, ich czułości i specyficzności, związanego z nimi ryzyka, możliwych konsekwencji, a

także dostępnych opcji postępowania w przypadku uzyskania wyników nieprawidłowych. [Elwyn 2000, Johnston 2018]

Warunkiem podjęcia przez pacjentkę świadomej decyzji dotyczącej poddania się badaniom prenatalnym jest uzyskanie przez nią istotnych i wystarczających informacji oraz zgodność decyzji pacjentki z jej osobistymi wartościami. [van den Berg 2006]. Informacje powinny być udzielone przez lekarza w sposób obiektywny i zrozumiały, z uwzględnieniem stanu emocjonalnego pacjentki, mogącego wpływać na jej możliwości percepcyjne w sytuacji stresu. [Durand 2010] Liczne badania wskazują na inicjalnie niski poziom wiedzy pacjentek oraz częste trudności w zrozumieniu przez pacjentki statystycznego charakteru testów przesiewowych, nie dających wbrew przekonaniu pacjentek definitywnej odpowiedzi odnośnie obecności u płodu chromosomopatii. [Grant 2000, Green 2004,] W praktyce zdarza się, że nawet przy prawidłowym wyniku testu statystycznego obawy pacjentki wzbudza pojedynczy parametr (np. wartość NT na poziomie granicznym). Z kolei uzyskanie prawidłowego wyniku badania diagnostycznego bywa interpretowane przez ciężarną jako wykluczenie wszystkich możliwych wad i chorób genetycznych.

W licznych badaniach wykazano trwałe korelacje pomiędzy poziomem wiedzy pacjentek o badaniach prenatalnych a poziomem edukacji, statusem socjoekonomicznym i pochodzeniem etnicznym. [Green 2004, Fransen 2007] Wyższy poziom wiedzy obserwowano u pacjentek starszych i będących w kolejnej w ciąży. [Green 2004, Petersson 2016] Pacjentki z większą wiedzą na temat przesiewowych badań prenatalnych częściej akceptowały poddanie się badaniom. [Chilaka 2001, Stefansdottir 2010]

Badania porównujące poziom lęku pomiędzy pacjentkami, które zdecydowały się na prenatalne badania przesiewowe, a pacjentkami, które odmówiły skorzystania z badań, nie wykazały różnic pomiędzy grupami. [Lou 2015] Wyższy poziom wiedzy na temat badań przesiewowych powiązany był z redukcją w zakresie konfliktu decyzyjnego dotyczącego

udziału w badaniach i poczuciem dobrostanu, nie redukował jednak obaw związanych z ciążą. [van den Berg 2006, Dahl 2011] Uzyskanie prawidłowych wyników badań przesiewowych w istotny sposób wpływało na obniżenie poziomu lęku. [Lou 2015] Uzyskanie przez pacjentkę wyników badań nieprawidłowych związane było z istotnym wzrostem poziomu stresu, jednak po uzyskaniu prawidłowego wyniku badań diagnostycznych poziom lęku pacjentek spadał do poziomu obserwowanego u pacjentek z prawidłowymi wynikami badań przesiewowych [Grant 2000, Green 2004, Kleinveld 2006, Durand 2010, Allison 2011, Lou 2015]

Nieprawidłowe wyniki badań przesiewowych stanowią źródło nie tylko lęku, lecz niejednokrotnie również trudności emocjonalnych związanych z koniecznością podjęcia decyzji odnośnie dalszego postępowania, w tym decyzji o poddaniu się badaniom diagnostycznym. [Durnad 2010] W praktyce często spotyka się wyrażaną przez pacjentki potrzebę uzyskania osobistej porady, jednak wpływanie przez lekarza na ostateczną decyzję pacjentki uważa się za niezgodne z zasadą niedyrektywności. W wielu przypadkach trudności decyzyjne pacjentki związane są ryzykiem poronienia, którym obarczone są procedury inwazyjne i które oceniane jest na 0,1% do 1% w przypadku amniopunkcji oraz 0,2-2% w przypadku biopsji trofoblastu. [Durand 2010, RCOG Green-top Guideline No 8 ISUOG 2010, Kowalczyk 2011, Akolekar 2015, Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis 2016, Wulff 2016]. Istotne znaczenie ma również poinformowanie pacjentki o częstości niepowodzeń w uzyskaniu hodowli komórek z płynu owodniowego (0,1% przypadków) i trofoblastu (<0,5% zabiegów). Sytuacje te wiążą się z koniecznością ponownego pobrania materiału, co może stanowić źródło dodatkowego stresu pacjentki. Ponownego pobrania materiału wymaga również stwierdzenie mozaicyzmu komórek płynu owodniowego i trofoblastu (kolejno 0,25% i 1% zabiegów). [Ghi 2016] Nie bez znaczenia pozostaje rola partnera pacjentki, którego zaangażowanie może zmniejszać, a czasami zwiększać, stres związany ze zbliżającą się amniopunkcją. [Brajenovic-Milić 2010] W razie potrzeby pacjentce

należy zapewnić czas na podjęcie decyzji i możliwość uzyskania dodatkowego wsparcia decyzyjnego np. ze strony rodziny, a także poinformować o możliwości zmiany podjętej decyzji.

Autorzy opublikowanego w 2013 roku systematycznego przeglądu literatury, obejmującego 11 badań podjęli próbę zidentyfikowania czynników zewnętrznych i psychospołecznych wpływających na decyzję o poddaniu się procedurom inwazyjnym podejmowanych przez kobiety w wieku od 35 roku życia, nie pozwolił na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. [Godino 2013] Wyniki badań przeprowadzonych w Izraelu wykazały, że pacjentki w wieku od 35 roku życia uważają wiek za niezależny czynnik ryzyka, skłaniający je do poddania się procedurom inwazyjnym nawet przy niskim ryzyku w testach przesiewowych. [Grinshpun-Cohen 2015A, Grinshpun-Cohen 2015B] Badanie chińskich naukowców na grupie 5404 kobiet w ciąży w wieku od 35 lat wykazało, że w sytuacji wyboru pomiędzy badaniami przesiewowymi a amniopunkcją wraz ze wzrostem wieku kobiet wzrastała tendencja do wybierania przez nie procedury inwazyjnej. [Qi 2013] W badaniu obejmującym 1486 kobiet w wieku 35 lat lub wyższym stwierdzono wpływ wyników badań ultrasonograficznych płodu na decyzję o poddaniu się amniopunkcji. Prawidłowe wyniki badania USG płodu trzy razy częściej powodowały zmianę decyzji u pacjentek początkowo zainteresowanych amniopunkcją w porównaniu z wynikami nieprawidłowymi u pacjentek początkowo amniopunkcją niezainteresowanych. [Vergani 2002] W grupie pacjentek z nieprawidłowymi wynikami badań USG zaobserwowano wysoki odsetek decyzji o amniopunkcji, wyższy w przypadku poszerzonego NT w porównaniu z innymi markerami, nie stwierdzono natomiast wpływu wieku, zaawansowania ciąży ani wcześniejszej historii położniczej na decyzję pacjentki. [Sharda 2007] Badanie 177 pacjentek z wartościami ryzyka testu przesiewowego I trymestru powyżej 1: 300 wykazały związek pomiędzy odmową poddania się amniopunkcji a liczbą poronień, poziomem edukacji, wartościami NT i

wartościami spersonalizowanego ryzyka testu przesiewowego. Wykształcenie podstawowe i historię powyżej dwóch poronień zidentyfikowano jako niezależne predyktory odmowy. Pacjentki ze spersonalizowanym ryzykiem powyżej 1 : 100 rzadziej rezygnowały z badań diagnostycznych. Odmowa w istotny sposób nie korelowała z wiekiem pacjentki, liczbą przeżytych ciąż, stanem cywilnym oraz wiekiem ciążowym w momencie przeprowadzenia testu przesiewowego. [Sadlecki 2018]

Często zgłaszaną przez pacjentki obawą jest lęk przed bólem podczas pobierania płynu owodniowego lub biopsji trofoblastu. W licznych badaniach wykazano dodatnią korelację pomiędzy poziomem lęku pacjentki przed procedurą inwazyjną a intensywnością odczuwania przez pacjentkę bólu w trakcie zabiegu. [Klages 2017] W przypadku większości kobiet procedury inwazyjne są dobrze tolerowane, bezbolesne lub związane z lekkim nasileniem bólu. [de Crespigny 1990, Harris 2004, Suntornlimsiri 2009, Klages 2017]

3.2. Demograficzne, socjologiczne i medyczne aspekty prokreacji

3.2.1. Przemiany i tendencje demograficzne związane ze sferą prokreacji w Polsce

W końcu czerwca 2018 r. ludności Polski liczyła 38413 tys. osób, z czego w miastach mieszkało 60% populacji. Kobiety stanowiły prawie 52% ogólnej liczby ludności, a współczynnik feminizacji wyniósł 107 (w miastach 111, natomiast na wsi 101). [1]

Mediana wieku kobiet w Polsce w roku 2017 wyniosła 42,2 lat (dla porównania w roku 1990 wynosiła ona 33,7 lat). Wartość ta jest wyższa dla populacji kobiet mieszkających w miastach w porównaniu z kobietami mieszkającymi na wsi (kolejno 43,8 lat oraz 39,9 lat). Wśród kobiet, które urodziły żywe dziecko w roku 1980, największą grupę stanowiły kobiety w wieku 20-24 lata (42%) oraz w wieku 25-29 lat (32,5%). Kobiety w wieku 35-39 lat odpowiadały za 3,9% żywych urodzeń, a kobiety w wieku 40-44 lat – zaledwie za 1,2 %. W

roku 2017 jedynie 13,9% kobiet, które urodziły żywe dzieci, miało 20-24 lata. Wyższy spadek żywych urodzeń wśród kobiet z tej grupy wiekowej odnotowano wśród mieszkanek miast. W 2017 roku odsetek kobiet z analizowanej grupy, będących w wieku 25-29 lat wynosił 33,0%, a w wieku 30-34 lata – 33,6%. Kobiety w wieku 35-39 lat stanowiły już 14,3%, a wieku 40-44 lat – 2,6%. Wzrost odsetka kobiet należących do czterech wymienionych wyżej grup wiekowych dotyczył zarówno miast jak i wsi. W roku 2017 najwyższy odsetek kobiet, które urodziły żywe dziecko w miastach dotyczył grupy wiekowej 30-35 lat (36,1%), natomiast na wsi – grupy wiekowej 25-30 lat (35,3%). [2]

Mediana wieku kobiet, które urodziły pierwsze dziecko, wykazuje tendencję wyraźną tendencję wzrostową (22,7 lat w roku 1990 i 27,8 w roku 2017), obserwowaną w miastach i na wsi przy utrzymujących się wyższych medianach wieku wśród mieszkanek miast (w roku 1990 wynosiły one 23,0 lat w miastach i 22,3 lat na wsi, a w 2017 roku kolejno 28,6 lat i 26,7 lat) . W roku 2017 najwyższe wartości mediany wieku obserwowano dla kobiet z wykształceniem wyższym, następnie kolejno policealnym, średnim, zawodowym, niepełnym podstawowym i podstawowych, a najniższe wartości dotyczyły kobiet z wykształceniem gimnazjalnym. [2]

W 1980 roku liczba żywych urodzeń na 1000 ludności wynosiła 16,9, w 1990 roku – 14,3, a w 2000 roku zaledwie 9,9. W roku 2017 odnotowano wartość 10,2, co wskazuje za zahamowanie gwałtownej tendencji spadkowej obserwowanej w dwóch ostatnich dekadach XX wieku. Liczba żywych urodzeń na wsi na 1000 ludności od roku 1980 pozostaje wyższa niż w mieście. W roku 2017 wyniosła ona 10,8 przy wartości 10,2 odnotowanej dla miast. Współczynnik dzietności ogólnej w roku 2017 wyniósł 1,453. Spadek płodności definiowanej liczbą żywych urodzeń na 1000 tysiąc kobiet w wieku rozrodczym (15-49 lat) w latach 1980-2000 dotyczył kobiet ze wszystkich grup wiekowych. Od roku 2000 do 2016 roku obserwowano spadek płodności w grupie kobiet do 29 życia i wzrost w grupie kobiet pomiędzy

30 a 44 rokiem życia. W roku 2017 odnotowano wzrost płodności kobiet w wieku 20-39 lat [2,3]

W roku 1980 urodzenia żywe stanowiły 99,2% ogółu urodzeń. Odsetek ten wzrósł do wartości 99,7% w roku 2017 zarówno dla miast jak i wsi. Liczba zgonów dzieci, które nie ukończyły pierwszego roku życia na 100 000 żywych urodzeń spadła z 2548 w roku 1980 do 399 (miasta: 394, wieś: 406) w roku 2017. W roku 2017 masa ciała 94,3% noworodków wynosiła co najmniej 2500 g (94,0% w miastach i 94,5% na wsi). Liczba zgonów z powodu wrodzonych wad rozwojowych systematycznie spada (z 1,2 na 10 000 ludności w 1980 roku do 0,2 w roku 2016). Różnica między miastem a wsią z 1980 roku (1,1 *versus* 1,3) w roku 2016 była już całkowicie zniwelowana. W zakresie liczby zgonów z powodu stanów zaczynających się w okresie okołoporodowych odnotowano spadek z 2,6 do 0,2 na 10 tysięcy ludności. Różnica z 1980 roku (miasto: 2,7, wieś: 2,5) w roku 2017 nie była już obserwowana. [2]

W latach 2002 i 2011 przeprowadzono Narodowy Spis Powszechny Ludności i Mieszkań (NSPLiM), który wykazał wzrost liczby par bez dzieci o 2,4 punktu procentowego do 26% ogółu rodzin. Wzrost ten był szczególnie wyraźny w miastach (o 3,7 punktu procentowego do ponad 28%). W roku 2011 w ramach NSPLiM badaniom ankietowym poddano ponad 85 000 kobiet w wieku 16-49 lat. Wyniki badania wykazały zróżnicowanie pomiędzy mieszkankami miast i wsi pod względem wieku urodzenia pierwszego dziecka. W grupie wiekowej 25-29 lat matki stanowiły w miastach blisko 40% kobiet, na wsi – ponad 50%. Wśród kobiet, które rodziły dzieci, największy udział miały matki dwojga dzieci (41,3%). Odsetek ten był zbliżony w miastach i na wsi (kolejno 41,3 i 42,2). Kobiety mieszkające na wsi częściej posiadały więcej dzieci. Ponad 17% kobiet - troje dzieci, a ponad 9% - czworo i więcej. W miastach ich odsetek wynosił kolejno: ponad 10,5% oraz 3,6%. Wśród kobiet z wykształceniem wyższym zaobserwowano najwyższy odsetek kobiet z jednym dzieckiem (48% kobiet, które rodziły dzieci). [4,5]

W listopadzie 2015 w ramach projektu EUROSTATu dotyczącego dzietności, zawierania i rozpadu małżeństw oraz stanu cywilnego ludności w poszczególnych krajach Unii Europejskiej dokonano analizy sytuacji w Polsce. Z analizy tej wynika że niska liczba urodzeń już od ponad 20 lat nie zapewnia prostej zastępowalności pokoleń w Polsce. Ponadto zaobserwowano wzrost mediany wieku kobiet rodzących dziecko, zawierających pierwsze małżeństwo i rodzących pierwsze dziecko. Wzrost liczby urodzeń w latach 2004-2009 spowodowany był przede wszystkim realizacją urodzeń „odłożonych”. Ponadto wzrosły liczba i odsetek urodzeń drugiego dziecka i kolejnych, co spowodowało wzrost liczby matek w wieku 30-40 lat. W kolejnych czterech latach obserwowano niższą liczbę urodzeń.

Częstość występowania wad wrodzonych w województwie pomorskim w latach 2003-2005 wyniosła 156,2 na 10000 urodzeń i nie odbiegała od częstości odnotowywanej w innych regionach kraju. Do najczęściej stwierdzanych wad należały wady układu krążenia (31%), układu mięśniowo-szkieletowego (19,3%), układu nerwowego (9,1%) oraz układu moczowego (8,3%). [Kaspersky 2008]

3.2.2. Czynniki środowiskowe wpływające na przebieg ciąży

Poza czynnikami genetycznymi na przebieg ciąży wpływają liczne czynniki niegenetyczne, w tym modyfikowalne czynniki środowiskowe podwyższające ryzyko wystąpienia wady płodu. [Tinker 2015]

Powszechny problem kliniczny stanowią choroby tarczycy, nadciśnienie tętnicze oraz cukrzyca występujące u kobiet w ciąży. Nieleczona niedoczynność tarczycy może skutkować szeregiem powikłań położniczych takich jak ciążowe nadciśnienie tętnicze, stan przedrzucawkowy, poronienia i obumarcia płodu, a także zaburzeniami rozwoju układu nerwowego płodu pod postacią deficytów intelektualnych dziecka. [Kowalska 2017] Równie poważnym stanem jest nadczynność tarczycy, która podwyższa ryzyko wystąpienia poronień,

porodów przedwczesnych i martwych urodzeń. Ponadto stanowi ona czynnik ryzyka niskiej masy urodzeniowej, nieprawidłowego funkcjonowania tarczycy płodu i noworodka, jak również nadciśnienia tętniczego, stanu rzucawkowego, zastoinowej niewydolności serca oraz przełomu tarczycowego u kobiety ciężarnej. [Tańska 2017]

Liczne powikłania położnicze związane są również z nadciśnieniem tętniczym, które może zagrażać stanem przedrzucawkowym, przedwczesnym oddzielaniem się łożyska, zahamowaniem wzrostu płodu oraz porodem przedwczesnym. [Seely 2011] Nadciśnienie tętnicze, wielowodzie oraz hipertrofię płodu częściej obserwuje u ciężarnych obciążonych cukrzycą. Poza szeregiem nieprawidłowości stwierdzanych u noworodków urodzonych przez kobiety chorujące na cukrzycę, takich jak hiperbilirubinemia, hipokalcemia, rumień czy zespół zaburzeń oddychania noworodka, cukrzyca przedciążowa stanowi ryzyko wystąpienia wad wrodzonych, najczęściej dotyczących serca i ośrodkowego układu nerwowego, jak również charakterystycznego dla embriopatii cukrzycowej zespołu regresji kaudalnej związanej z agenezją kości krzyżowej. [Hashami 2010, Alfadhli 2015, Gabbay-Benziv 2015]

Choroby przewlekłe, którymi obciążona jest pacjentka, mogą stanowić zagrożenie dla prawidłowego przebiegu ciąży nie tylko wskutek związanych z nimi procesów patofizjologicznych, ale również w związku z koniecznością stosowania w czasie ciąży leków szkodliwych dla zarodka i płodu. Grupa najczęściej stosowanych w ciąży leków obejmuje leki przeciwcukrzycowe, przeciwdepresyjne, przeciwpadaczkowe, hipotensyjne oraz antybiotyki. [Krajewska 2014] Prenatalna ekspozycja na leki zaburzające prawidłowy rozwój zarodka lub płodu odpowiada za 2-3% wszystkich wad wrodzonych. [Brucker 2017] Powszechne zastosowanie na świecie znajdują trzy systemy klasyfikacji leków pod względem ryzyka ich stosowania w czasie ciąży: FASS (szwed. *Farmaceutiska Specialiteter i Sverige*), FDA (*Food and Drug Administration*) oraz ADEC (ang. *Australian Drug Evaluation Committee*), w których wykorzystano oznaczenia literowe/literowo-cyfrowe leków. W 2015 roku amerykańska

Agencja Żywności i Leków (FDA) zastąpiła stosowany od 1979 roku system kategorii A, B, C, D i X wymogiem oznaczania leków szczegółowymi etykietami opisowymi (PLLR, ang. *Pregnancy and Lactation Labeling Rule*). Za leki bezpieczne w czasie ciąży uznawane są leki z kategorii A (FASS i ADEC oraz dawna klasyfikacja FDA) [Wilmer, 2016] Mimo postępu farmakoterapii w leczeniu chorób przewlekłych w przypadku braku alternatyw terapeutycznych niejednokrotnie nie jest możliwe uniknięcie zastosowania leków o potencjalnie szkodliwym wpływie na płód, czego przykładem są ciążę kobiet leczonych z powodu padaczki obarczone 1,5-3 razy wyższym ryzykiem komplikacji w porównaniu z ciążami kobiet nie chorujących na padaczkę. W sytuacjach takich należy dążyć do zastosowania leków jak najbardziej bezpiecznych dla pacjentki i jej dziecka w jak najmniejszych skutecznych dawkach. [Nagańska, 2012]

Częstą przyczynę infekcyjną wad wrodzonych stanowią zakażenia z grupy TORCH (toksoplazmoza, różyczka, cytomegalia, zakażenie wirusem opryszczki, wirusem ospy wietrznej i półpaśca, parwowirusem B19 oraz wirusem zapalenia wątroby typu B). [Yadav 2014] Do najczęstszych infekcji wrodzonych należy zakażenie wirusem cytomegalii występujące u 0,3-2,4% noworodków, mogące skutkować utratą słuchu, wadami ośrodkowego układu nerwowego takimi jak mikrocefalia, zwapnienia wewnątrzczaszkowe, wentrikulomegalia, jak również uszkodzeniem wątroby, trombocytopenią, zapaleniem siatkówki, zaburzeniami wzrastania płodu i porodem przedwczesnym. [Carlson 2010, Bonalumi 2011] Szereg powikłań neurologicznych i hematologicznych oraz uszkodzenie narządu wzroku powiązано również z odmatczyną transmisją *Toxoplasmosa gondi*. [Chaudhry 2014]. W przypadkach różyczki wrodzonej obserwuje się wady serca, narządu wzroku i słuchu, jak również małopłodzie i opóźnienia rozwoju psychomotorycznego. [Sieroszewski 2012] W przypadku stwierdzenia braku odporności naturalnej lub nabytej przed planowaną ciążą

wskazane są szczepienia ochronne przeciwko WZW B, ospie, różyczce, śwince, odrze i krztuścowi. [Stupak 2018]

Istotną rolę w zapewnieniu prawidłowego rozwoju płodu odgrywa zabezpieczenie podczas ciąży odpowiedniej podaży witamin, mikroelementów i innych składników pokarmowych takich jak kwas foliowy, żelazo, jod, witamina D, magnez i nienasycone kwasy tłuszczowe. [Sfakianaki 2013, Bomba-Opoń 2017] Niedobór kwasu foliowego podwyższa ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej płodu, jak również wad serca, wad zaporowych układu moczowego, zakrzepicy i poronień. [Stupak 2018] Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników suplementację kwasem foliowym należy rozpocząć co najmniej 12 tygodni przed zapłodnieniem i kontynuować w przez cały okres ciąży, porożu i karmienia piersią. Zalecaną suplementacją u kobiet z grupy niskiego ryzyka jest podaż folianów w dawce 0,4 mg/dobę. [Bomba-Opoń 2017]

Liczne prace przeglądowe i metaanalizy wskazują za związek pomiędzy paleniem papierosów w czasie ciąży a podwyższonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych, w tym w szczególności wad serca oraz rozszczepów wargi i/lub podniebienia. [Baldacci 2018] Spożycie podczas ciąży alkoholu powoduje zaburzenia rozwoju mózgu skutkujące chorobami należącymi do spektrum poalkoholowych wrodzonych zaburzeń rozwojowych (ang. FASDs – *fetal alcohol spectrum disorders*), do których zalicza się płodowy zespół alkoholowy (ang. FAS – *fetal alcohol syndrome*). Schorzenia ten charakteryzują się deficytami poznawczymi oraz zaburzeniami sfery emocji i zachowania, często przetrwałymi w wieku dorosłym. [Kozanian 2018]

Potencjalnym źródłem narażenia pacjentki na czynniki szkodliwe bywa również kontakt z czynnikami chemicznymi w miejscu pracy lub narażenie na promieniowanie rentgenowskie.

3.3. Wyniki przeprowadzonych dotychczas w Polsce badań dotyczących pacjentek korzystających z badań prenatalnych

Pierwsza publikacja na temat realizacji programu badań prenatalnych w Polsce ukazała się w 1986 r. pod redakcją profesora Jacka Zaremba [Zaremba 1986]. Dotyczyła ona czteroletniego programu badań prenatalnych dla Warszawy i ówczesnego województwa stołecznego, które został zainicjowany w czerwcu 1980 r. Spośród 1172 kobiet, które zgłosiły się do zakładów genetyki realizujących program i miały założone karty badania prenatalnego, wskazania do badania diagnostycznego miało 1011 kobiet, wśród których amniopunkcję przeprowadzono u 686 kobiet (68%). Średnie zaawansowanie ciąży w chwili wykonywania amniopunkcji wynosiło $17,6 \pm 1,95$ tygodnia ciąży. W 2 przypadkach (0,3%) hodowla *in vitro* nie udała się. W grupie pozostałych 684 kobiet łączna liczba wskazań wyniosła 731, ponieważ 47 pacjentek miało więcej niż jedno wskazanie do badania. W Tabeli nr 5 przedstawiono przyjęte wówczas kryteria włączenia pacjentki do programu badań prenatalnych wraz z liczbą i odsetkiem poszczególnych wskazań oraz odsetkiem pacjentek z określonymi wskazaniem.

Najczęstszą przyczyną włączenia pacjentki do programu był wiek od 35 roku życia (63,0% pacjentek i 59,0% wszystkich wskazań). W ramach programu dostępne było klasyczne badanie cytogenetyczne w kierunku aberracji chromosomowych oraz w przypadkach chorób jednogenowych sprzężonych z chromosomem X – w celu oceny płci płodu (nie było wówczas możliwości przeprowadzenia badań molekularnych w kierunku chorób jednogenowych).

Program z lat 1980-1984 realizowano w czasach, w których nie istniały dostępne dzisiaj badania przesiewowe wykorzystujące parametry ultrasonograficzne i biochemiczne oraz algorytm programu komputerowego pozwalający na oszacowanie ryzyka aberracji płodu. Badanie pozwoliło na określenie częstości występowania aberracji płodu w grupie pacjentek skierowanych z powodu wieku oraz częstości poronień po amniopunkcji. W całej badanej populacji kobiet oraz w wybranych podgrupach dokonano oceny poszczególnych paramentów

medycznych i społecznych. Ponadto przeprowadzono analizę kosztów badań prenatalnych oraz oceniono świadomość lekarzy ginekologów – położników odnośnie badań prenatalnych.

Po ponad dwóch dekadach, w roku 2007 opublikowano pracę autorów z ośrodków toruńskiego i szczecińskiego analizującą wyniki przesiewowych i diagnostycznych badań prenatalnych u 2364 ciężarnych diagnozowanych w dwóch niezależnych ośrodkach w Polsce [Piotrkowski 2007]. Pacjentki miały możliwość skorzystania z badań przesiewowych I i II trymestru zgodnych z zaleceniami FMF. Jako wskazanie do amniopunkcji przyjęto: wiek powyżej 35 lat, nosicielstwo translokacji zrównoważonej u rodzica, możliwość dziedziczenia choroby genetycznej możliwej do zdiagnozowania w badaniu diagnostycznym, poprzednie urodzenie dziecka z aberracją chromosomową, stwierdzone nieprawidłowości budowy płodu w badaniu ultrasonograficznym. Każda pacjentka miała możliwość wykonania badania z amniopunkcji z pominięciem lub bez względu na wynik badania przesiewowego.

	<i>Wskazanie</i>	<i>Liczba wskazań</i>	<i>Procent wskazań % (n=731)</i>	<i>Liczba pacjentek % (n=684)</i>
1.	Wiek kobiety 35 lat i powyżej	431	59,0	63,0
2.	Poprzednie urodzenie dziecka z zespołem Downa lub inną aberracją chromosomalną	75	10,3	11,0
3.	Nosicielstwo zrównoważonej aberracji strukturalnej chromosomów	8	1,1	1,2
4.	Poprzednie urodzenia dziecka z otwartą wadą cewy nerwowej lub występowanie tej wady u kobiety ciężarnej lub jej męża	133	18,1	19,4
5.	Choroby genetycznie uwarunkowane zależne od pojedynczych genów autosomalnych	7	1,0	1,0
6.	Choroba genetycznie uwarunkowana sprzężona z chromosomem X	8	1,1	1,2
7.	Inne: a) wiek ojca powyżej 41 lat b) lęk o dużym nasileniu lub nerwica lękowa zazwyczaj uwarunkowana sytuacyjnie c) zespół Downa u innych członków rodziny d) otwarta wada cewy nerwowej występująca u innych członków rodziny	69	9,4	10,1

Tab. 5. Wskazania do włączenia do programu badań prenatalnych dla Warszawy i ówczesnego województwa stołecznego realizowanego w latach 1980-1984 wraz z liczebnościami pacjentek z określonymi wskazaniami [Zaremba 1986].

Podwyższone ryzyko aberracji płodu w testach przesiewowych stwierdzono u 196 ciężarnych, w tym u 124 pacjentek po 35 r.ż. (63%) i 72 przed 35 r.ż. (37%). U pacjentek tych przeprowadzono amniopunkcję i badania cytogenetyczne, które pozwoliły na zidentyfikowanie 55 nieprawidłowych kariotypów, w tym 26 u płodów matek po 35 r.ż. (3,1%) i 29 u płodów matek poniżej 35 r.ż. (1,9%). Celem badania było porównanie sposobu realizacji badań przesiewowych w dwóch różnych ośrodkach oraz wpływ sposobu realizacji badań przesiewowych na liczbę wykonywanych procedur inwazyjnych. W badaniu nie analizowano czynników medycznych innych niż ujęte w przyjętych wskazaniach ani czynników demograficznych i społecznych [Piotrkowski 2007]

W roku 2011 opublikowano wyniki analizy przebiegu ciąży i porodu u pacjentek zakwalifikowanych w latach 2005–2011 do programu badań prenatalnych w województwie opolskim. Program Badań Prenatalnych NFZ realizowany był w Samodzielnym Specjalistycznym Zespole Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem w Opolu od 2005 roku. 70,1% badanych pacjentek, mieszkanek Opolszczyzny, było po 35 roku życia, do amniopunkcji zakwalifikowano 20,5% pacjentek Programu przy czym po uwzględnieniu decyzji odmownych badanie ostatecznie wykonano u 15,6% pacjentek. W grupie pacjentek, które zdecydowało się na badanie stwierdzono 9,8% nieprawidłowych kariotypów. Dalsza analiza przebiegu ciąży i porodu pacjentek po 35 roku życia, które skorzystały z amniopunkcji i porównanie ich z pacjentkami, które odmówiły badania, pozwoliła na ocenę bezpieczeństwa zabiegu amniopunkcji. [Kowalczyk 2011]

Na terenie województwa pomorskiego przeprowadzono dotychczas tylko jedno badanie analizujące profil pacjentek korzystających z badań prenatalnych. W ramach pracy doktorskiej Ciach przeanalizowała dane 783 kobiet, u których w okresie od lutego 1996 roku do grudnia 2003 wykonano amniopunkcję w Klinice Położnictwa AM w Gdańsku. Średnia wieku w badanej grupie wyniosła $36,58 \pm 5,76$ lat, a 77,0% pacjentek była w wieku co najmniej 35 lat.

Blisko 86% ciężarnych mieszkało w miastach, natomiast 63,3% pacjentek stanowiły mieszkanki Trójmiasta i okolic. Wywiad obciążony co najmniej jednym poronieniem samoistnym dotyczył 29,4% pacjentek, a poronieniami sztucznymi 5,0%. U 91,1% istniało pojedyncze wskazanie do wykonania zabiegu, u 8,0% - 2 rodzaje wskazań, natomiast u 0,3% - 3 rodzaje wskazań. W Tabeli 6 przedstawiono przyjęte wskazania do amniopunkcji.

<i>Wskazania do amniopunkcji</i>		<i>Liczba wskazań</i> <i>(n=845)</i>	<i>% pacjentek</i> <i>(n=783)</i>
1.	Wiek matki powyżej 34 lat	603	77,0
2.	Poprzednie ciążę z aberracjami chromosomowymi	49	6,3
3.	Poprzednie ciążę z innymi wadami płodu	37	4,7
4.	Wada płodu w obecnej ciąży	33	4,2
5.	Nieprawidłowe NT, testy biochemiczne	33	4,2
6.	Psychologiczne	30	3,8
7.	Poprzednie ciążę z wadami	27	3,4
8.	Obciążony wywiad położniczy	18	2,3
9.	Rodzinne występowanie translokacji	7	0,9
10.	Choroby dziedziczone występujące w rodzinie	6	0,8
11.	Leki przeciwpadaczkowe	2	0,3

Tab. 6. Wskazania do wykonania amniopunkcji przyjęte w latach 1996-2003 [Ciach 2006].

Nieprawidłowy kariotyp płodu stwierdzono w 3,8% przypadków. Wśród nieprawidłowych wyników badania kariotypu płodu najczęściej stwierdzano aberracje liczbowe (2,7%) w tym:

monosomię chromosomu X (0,9%), trisomię chromosomu 21 (0,8%), zespół Klinefeltera (0,5%), trisomię chromosomu (0,4%) i dodatkowy chromosom X (0,1%). Aberracje strukturalne stwierdzono w 1,1% przypadków, w tym inwersje perycentryczne (0,6%) i translokacje (0,5%). W badaniu poddano analizie dane socjologiczne, demograficzne i kliniczne, a celem pracy była analiza przebiegu ciąży i porodu w grupie kobiet ciężarnych, u których została wykonana amniopunkcja genetyczna. [Ciach 2006]

4. CELE PRACY

Celem niniejszego opracowania była ocena realizacji Programu Badań Prenatalnych w szpitalu UCK w Gdańsku w latach 2005-2010. W ramach jego realizacji sformułowano następujące cele szczegółowe:

1. Opracowanie charakterystyki demograficznej i medycznej ciężarnych kobiet objętych Programem
2. Ocena różnic w dostępie do Programu Badań Prenatalnych dla ciężarnych w zależności:
 - a. od miejsca zamieszkania.
 - b. od wieku.
3. Określenie częstości poszczególnych wskazań do objęcia Programem.
4. Ocena czynników wpływających na decyzję pacjentek o poddaniu się badaniom diagnostycznym.
5. Ocena tendencji w zakresie parametrów społecznych i medycznych charakteryzujących pacjentki objęte programem badań prenatalnych na przestrzeni 30 lat (1980-2010) w Polsce i Europie.

5. MATERIAŁ

Badaniem objęto grupę 1200 pacjentek skierowanych do Poradni Genetycznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku w latach 2005-2010. Grupę tę wyłoniono losowo z całkowitej liczby około 2800 pacjentek objętych opieką programu badań prenatalnych realizowanego przez Klinikę Położnictwa Katedry Perinatologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w wyżej wymienionym okresie czasu. W celu zachowania losowości doboru do badania włączono pacjentki, których nazwiska rozpoczynały się wybranymi losowo literami alfabetu. W latach 2005-2010 Uniwersyteckie Centrum Kliniczne stanowiło wiodący i jeden z czterech na Pomorzu ośrodków realizujących program badań prenatalnych NFZ. Pacjentki kierowane były do Poradni Genetycznej przez ginekologów na podstawie wskazań do objęcia badaniami prenatalnymi określonych w wytycznych NFZ (por. 3.1.3), jak również z powodów wykraczających poza oficjalne wskazania. 28 kobiet (2,2% ogółu pacjentek) skorzystało z opieki programu badań prenatalnych w dwóch ciążach, pozostałe objęte były programem jednorazowo. W skład zespołu Poradni Genetycznej UCK realizującego program badań prenatalnych wchodziło trzech specjalistów genetyki klinicznej.

6. METODY

Z uwagi na niepełną współpracę pacjentek przy wypełnianiu danych ankietowych, poszczególne parametry demograficzne i kliniczne nie zawsze były dostępne dla całej grupy badanej. Odpowiednie ograniczenia liczebności w odniesieniu do poszczególnych kryteriów zostały przedstawione osobno dla każdego parametru.

6.1. Ankieta

Dane demograficzne i kliniczne były zbierane od pacjentek w oparciu o utworzony na potrzeby realizacji Programu Badań Prenatalnych NFZ formularz ankietowy (Załącznik 1). Ponadto, baza danych została uzupełniona o informacje zebrane w oparciu o dane zawarte w historii choroby pacjentek zbierane podczas wywiadów lekarskich przeprowadzanych na pierwszej wizycie w Poradni Genetycznej UCK, dane dotyczące wywiadu położniczego, USG i amniopunkcji rutynowo zbierane przed i po procedurze inwazyjnej przez lekarzy ginekologów oraz położne w Klinice Położnictwa Katedry Perinatologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, informacje o zleconych badaniach i ich wynikach zawarte w historii choroby pacjentek Poradni Genetycznej oraz bazę wyników prenatalnych badań cytogenetycznych Laboratorium przy Katedrze i Zakładzie Biologii i Genetyki Akademii Medycznej w Gdańsku oraz Laboratorium Genetyki Klinicznej UCK.

Ankieta (por. Zał. 1) wypełniana była przez pacjentki Programu podczas pierwszej wizyty w poradni genetycznej i zawierała pytania dotyczące daty urodzenia i wieku pacjentki, wykonywanego przez nią zawodu, miejsca zamieszkania, stanu zdrowia (obciążenie chorobami przewlekłymi, wadami wrodzonymi, stosowanie leków na stałe), poprzednich badań prenatalnych, badań kariotypu pacjentki i jej partnera, przebiegu obecnej ciąży (choroby i dolegliwości, czynniki szkodliwe), przyjmowania kwasu foliowego oraz danych dotyczących wcześniejszych ciąż i obciążeń w wywiadzie rodzinnym. Ankieta zawierała również pytania o

partnera pacjentki (wiek, wykonywany zawód, choroby i wady wrodzone oraz narażenie na czynniki szkodliwe), grupę krwi pacjentki i jej partnera oraz pokrewieństwo pomiędzy pacjentką a jej partnerem. Ponadto ankieta pozwalała lekarzowi poradni genetycznej na gromadzenie danych na temat wskazań do włączenia pacjentki do Programu, daty ostatniej miesiączki, aktualnego tygodnia ciąży oraz decyzji pacjentki odnośnie badań diagnostycznych.

Z karty wywiadu położniczego, USG i amniopunkcji uzyskano dane dotyczące wieku pierwszej miesiączki, regularności miesiączkowania, trudności z zajściem w ciążę, stosowania antykoncepcji, tygodnia ciąży, w którym przeprowadzono amniopunkcję, ilości płynu owodniowego, znieczulenia podczas zabiegu, jak również powikłań w trakcie lub bezpośrednio po zabiegu. Ponadto z karty wywiadu położniczego uzyskano dane na temat przebiegu poprzednich ciąż i porodów oraz powikłań obecnej ciąży uzupełniające odpowiednie dane zebrane podczas wywiadów lekarskich w poradni genetycznej i w ankiecie wypełnianej przez pacjentki w poradni.

6.2. Metody statystyczne

Uzyskane dane zebrano, uporządkowano i przetworzono przy użyciu arkuszy kalkulacyjnych programów Microsoft Excel 2010 i 2013.

W celu scharakteryzowania struktury badanych zmiennych obliczono podstawowe statystyki opisowe, w tym wartości median oraz IQR. Ocenę powiązań pomiędzy dwiema dichotomicznymi zmiennymi jakościowymi przeprowadzono przy użyciu testu Chi-kwadrat Pearsona z zastosowaniem poprawki na ciągłość Yatesa, a w przypadku niskiej liczebności grup testu dokładnego Fishera. Do analizy zmiennych jakościowych zebranych w tabelach większych niż tabele 2x2 zastosowano test chi-kwadrat dla wielowymiarowych tabel kontyngencji.

Ze względu na fakt, że badane cechy ilościowe nie wykazywały rozkładu normalnego w analizie danych wykorzystano testy nieparametryczne. Do analizy istotności różnic dla zmiennych zależnych w oparciu o zmienne grupujące zastosowano test U Manna-Whitney'a (porównanie dwóch grup) oraz nieparametryczną analizę wariancji Kruskala-Wallisa (porównanie więcej niż dwóch grup). Po stwierdzeniu w nieparametrycznej analizie wariancji Kruskala-Wallisa istotnych różnic dokonano identyfikacji grup, pomiędzy którymi one wystąpiły, za pomocą testu wielokrotnych porównań średnich rang dla wszystkich prób. Do oceny korelacji zmiennych ilościowych wykorzystano nieparametryczną korelację rang Spearmana.

Za próg istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$. Nie stosowano poprawek dla wielokrotności testowania.

Analizy przeprowadzono w oparciu o program Statistica 13.0 (StatSoft) oraz pakiet narzędzi internetowych VassarStat (<http://vassarstats.net/>).

7. WYNIKI

7.1. Charakterystyka kliniczna i demograficzna badanej grupy

7.1.1. Dane demograficzne

Wiek

Mediana wieku pacjentek w momencie pierwszej wizyty w poradni genetycznej wyniosła 35,75 lat (IQR: 18-38 lat). Najmłodsza pacjentka miała 15,22 lat i została skierowana z powodu podwyższonego ryzyka zespołu Downa w teście złożonym I trymestru. Wiek najstarszej pacjentki, skierowanej do Programu wyłącznie z powodu wieku, wyniósł 48,39 lat. 59,6% pacjentek w momencie pierwszej wizyty ukończyło 35 rok życia.

Miejsce zamieszkania

Około 97% ogółu pacjentek pochodziło z województwa pomorskiego. W dwóch przypadkach ustalenie województwa nie było możliwe ze względu na istnienie wsi o tych samych nazwach w różnych województwach oraz brak informacji o kodzie pocztowym miejscowości. Biorąc pod uwagę grupę, dla której określono województwo zamieszkania, odsetek pacjentek z województwa pomorskiego wyniósł 97,2% (1164/1198). 25 pacjentek pochodziło z województwa warmińsko-mazurskiego, trzy z zachodniopomorskiego, dwie z kujawsko-pomorskiego oraz po jednej z dolnośląskiego, lubuskiego, podlaskiego i śląskiego.

W grupie pacjentek, dla których województwo zamieszkania określono jako pomorskie, najwięcej pacjentek pochodziło z powiatu miejskiego Gdańsk (30,9%), następnie powiatu miejskiego Gdynia (16,9%), powiatu wejherowskiego (11,9%), powiatu puckiego (5,8%) i powiatu gdańskiego (5,1%) (Tab. 7). Blisko połowę pacjentek (48,7%) stanowiły mieszkanki Trójmiasta.

<i>Powiat</i>	<i>Liczba pacjentek</i>	<i>Procent (n=1164)</i>
m. Gdańsk	360	30,9
m. Gdynia	197	16,9
wejherowski	138	11,9
pucki	68	5,8
gdański	59	5,1
starogardzki	49	4,2
teczewski	47	4,0
kartuski	31	2,7
łęborski	27	2,3
m. Słupsk	27	2,3
m. Sopot	27	2,3
kwidzyński	25	2,1
kościerski	22	1,9
słupski	19	1,6
chojnicki	16	1,4
nowodworski	13	1,1
malborski	13	1,1
człuchowski	11	0,9
bytowski	8	0,7
sztumski	5	0,4

Tab. 7. Miejsce zamieszkania pacjentek z województwa pomorskiego.

Ze wsi pochodziła co czwarta pacjentka (n=296; 24,7%) Programu Badań Prenatalnych. Wśród pacjentek zameldowanych w miastach przeważały pacjentki z miast dużych, definiowanych jako miasta o liczbie mieszkańców wynoszącej co najmniej 100 000 (63,1% mieszkanek miast).

<i>Wielkość miejscowości</i>	<i>Liczba pacjentek</i>	<i>Procent (n=1200)</i>
Duże miasto (>100 000 mieszkańców)	570	47,5
Średnie miasto (20 000 – 100 000 mieszkańców)	265	22,1
Małe miasto (< 20 000 mieszkańców)	69	5,8
Wieś	296	24,7

Tab. 8. Odsetek pacjentek z dużych, średnich i małych miast oraz wsi.

Wykształcenie

Poziom wykształcenia pacjentek oszacowano w grupie 409 (1/3 badanej grupy) spośród 485 kobiet, które udzieliły odpowiedzi na pytanie o rodzaj wykonywanego zawodu. Spośród kobiet,

które podały dane dotyczące swojej profesji niemal połowa (49,9%) wykonywała zawody wymagające wykształcenia wyższego lub w przypadku jednej pacjentki odbywała studia wyższe. 20,0% kobiet pracowało w zawodach wymagających wykształcenia co najmniej średniego, a 24,2% - wykształcenia zawodowego. 5,9% pacjentek wykonywało zawody nie wymagające poziomu wykształcenia wyższego niż podstawowe lub udzieliło odpowiedzi „bez zawodu” (do grupy pacjentek z wykształceniem podstawowym zaliczono również jedną uczennicę szkoły ponadpodstawowej). W 76 przypadkach udzielona przez pacjentkę odpowiedź nie pozwalała na oszacowanie poziomu wykształcenia (odpowiedzi takie jak „renta”, „działalność gospodarcza” lub „nie pracuję”).

Wykonywanie pracy zawodowej

W grupie 476 kobiet, dla których możliwe było ustalenie statusu zawodowego, pracę zawodową wykonywało 85,9% kobiet. W grupie 67 niepracujących kobiet 14,9% nie pracowało z powodu renty, 7,5% miało status uczennicy lub studentki, pozostałe pacjentki udzieliły odpowiedzi „nie pracuję”, „bezrobotna” lub w jednym przypadku „gospodyni domowa”.

7.1.2. Obciążenia medyczne kobiety ciężarnej

Choroby przewlekłe

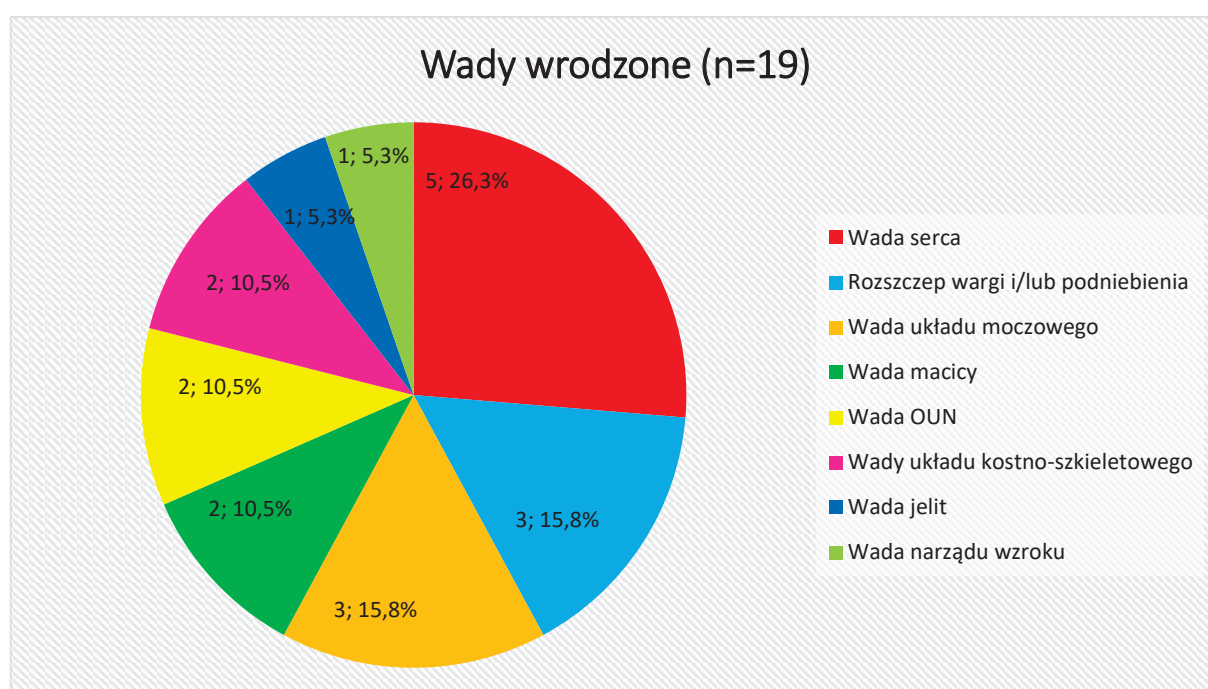
Informację na temat obciążenia chorobami przewlekłymi uzyskano od 968 (80,7%) kobiet. Choroby przewlekłe dotyczyły 235 (24,3%) pacjentek z powyższej grupy, przy czym 21 (2,2%) pacjentek obciążonych było więcej niż jedną chorobą przewlekłą. Najczęściej występującą grupę chorób stanowiły choroby tarczycy (67 kobiet, 20,4% pacjentek z chorobami przewlekłymi), wśród których większość stanowiła niedoczynność tarczycy. W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej zgłaszane przez pacjentki choroby przewlekłe.

<i>Choroba przewlekła</i>	<i>Liczba pacjentek</i>	<i>Procent pacjentek (n=968)</i>
Niedoczynność tarczycy	48	5,0
Nadciśnienie tętnicze	25	2,6
Astma	15	1,5
Alergia	14	1,4
Padaczka	9	0,9
Cukrzyca	8	0,8
Kamica nerkowa	7	0,7
Depresja	5	0,5
Stwardnienie rozsiane	5	0,5

Tab. 9. Obciążenie pacjentek chorobami przewlekłymi.

Wady wrodzone

19 kobiet (1,6% ogółu pacjentek) obciążonych było wadami wrodzonymi, wśród których najczęściej występowały wady serca (n=5), wady układu moczowego (n=3) oraz rozszczep wargi/podniebienia (n=3), por. Ryc. 1.



Ryc. 1. Profil wad wrodzonych stwierdzanych u ciężarnych objętych badaniem.

Leki

Informację na temat stosowania leków na stałe uzyskano od 574 (47,8%) pacjentek. W grupie tej leki na stałe w momencie pierwszej wizyty w poradni przyjmowały 73 pacjentki (12,7%

pacjentelek, dla których uzyskano informację). Najczęściej przyjmowany rodzaj leków stanowiły leki stosowane w leczeniu chorób tarczycy (25 kobiet, co odpowiadało 34,2% pacjentek stosujących leki na stałe), w tym jedynie w dwóch przypadkach były to leki inne niż hormony tarczycy. Siedem pacjentek zgłosiło przyjmowanie leków na stałe przed ciążą, które w związku z ciążą zostały odstawione. W tabeli poniżej przedstawiono najczęściej stosowane przez pacjentki leki.

563 pacjentki odpowiedziały na pytanie o stosowanie leków w aktualnej ciąży. W grupie tej leki stosowały 93 pacjentki (16,5%). W 82 przypadkach informacja na temat stosowanego leku pozwoliła na zaklasyfikowanie leku do kategorii A, B, C, D lub X. W grupie tej 44 pacjentki

<i>Rodzaj leku</i>	<i>Liczba pacjentek</i>	<i>Procent pacjentek (n=574)</i>
Hormony tarczycy	23	4,0
Insulina	7	1,2
Leki przeciwastmatyczne	7	1,2
Leki przeciwpadaczkowe	7	1,2
Metyldopa	6	1,0
Leki psychiatryczne	6	1,0

Tab. 10. Leki stosowane na stałe, przyjmowane przez pacjentki w obecnej ciąży.

stosowały leki należące do kategorii C, D lub X. Najczęściej przyjmowane leki należały do kategorii B (31 pacjentek, 37,8%) i C (29 pacjentek, 35,4%). Leki z kategorii D odnotowano w 12 przypadkach (14,6%), z kategorii A w 8 przypadkach (9,8%), a kategorii X w 2 przypadkach (2,4%). Ogółem w grupie 552 kobiet (z pominięciem pacjentek, które nie udzieliły wystarczających informacji pozwalających na klasyfikację leku) leki szkodliwe dla płodu (kategorie C, D i X) przyjmowało 8,0% pacjentek. Wśród leków stosowanych w ciąży nie związanych z koniecznością przewlekłego stosowania najliczniej reprezentowane były antybiotyki. Pacjentki zgłaszały również przyjmowanie leków podtrzymujących ciążę, takich jak dydrogesteron i luteina oraz leków antywirusowych.

Obciążenia w wywiadzie rodzinnym

Dane dotyczące występowania chorób przewlekłych i wad wrodzonych wśród członków rodziny pacjentki innych niż dzieci i partner uzyskano od 1075 pacjentek. W grupie tej obciążenia rodzinne zgłosiły 279 kobiety (26,0%).

7.1.3. Dane dotyczące poprzednich ciąż i sfery prokreacji

Liczba przebytych ciąż i posiadanych dzieci

274 pacjentki (23,0%; n=1191) były w momencie włączenia do programu w ciąży pierwszej. Mediana liczby przebytych wcześniej ciąż wyniosła 1 (IQR: 1-2, n=1189). Najwyższa liczba przebytych ciąż wyniosła 14 i dotyczyła pacjentki 40-letniej, która zgłosiła się do poradni genetycznej z wykonanym przed wizytą wynikiem badania kariotypu płodu stwierdzającym trisomię chromosomu 21.

755 pacjentek (67,1%, n=1125) było już matkami w momencie zgłoszenia się w obecnej ciąży do Programu. Mediana liczby posiadanych już dzieci wynosiła 1 (IQR: 0-2, n=1122). Najwyższa liczba dzieci wyniosła 9 i dotyczyła pacjentki 43-letniej, skierowanej do poradni z powodu wieku, która zgłosiła się za późno, aby mieć możliwość podjęcia decyzji o amniopunkcji. Pacjentki posiadające więcej niż dwoje dzieci stanowiły 10,5% pacjentek ocenionych pod względem liczby posiadanych dzieci.

Utraty wcześniejszych ciąż i zgony dzieci

Informację o fakcie bycia w ciąży pierwszej lub kolejnej uzyskano od 1191 kobiet. W grupie tej 917 kobiet (77,0%) było w co najmniej jednej wcześniejszej ciąży. Mediana wieku kalendarzowego pacjentek w momencie urodzenia pierwszego dziecka wyniosła 24 lata (IQR: 22-28 lat, zakres: 16-41 lat, n=303).

Spośród kobiet, które w momencie wizyty w poradni genetycznej nie były w ciąży pierwszej, informację o utraty ciąży lub braku utrat uzyskano od 863 kobiet, spośród których 282 pacjentki (32,7%) zgłosiły utraty ciąży w wywiadzie. Informację o liczbie przebytych utrat ciąży uzyskano od 281 pacjentek spośród 282 kobiet obciążonych co najmniej jedną utratą. W grupie tej mediana liczby przebytych utrat ciąży wyniosła 1 (IQR: 1-2). Największą liczbę utrat ciąży - 7 przeżyła kobieta 42-letnia, włączona do programu wyłącznie z powodu wieku, w aktualnej ciąży przyjmująca lewotyroksynę z powodu niedoczynności tarczycy. Pacjentka skorzystała z amniopunkcji i uzyskała prawidłowy wynik badania kariotypu płodu. 72,2% pacjentek obciążonych utratami ciąży przeżyło jedną utratę, 20,3% - dwie utraty, a 7,5% co najmniej trzy utraty ciąży. 158 kobiet podało informację na temat tygodnia ciąży, w którym doszło do pierwszej utraty ciąży. Mediana tygodnia ciąży, w którym doszło do pierwszej utraty, wyniosła 10 (IQR: 7-12 tygodni, zakres: 3-35 tygodni).

W grupie 855 kobiet, które przeżyły co najmniej jedną ciążę i udzieliły odpowiedzi na temat terminacji ciąży w wywiadzie odsetek terminacji wyniósł 2,2% (19 pacjentek, wśród których dwie pacjentki zgłosiły po dwie terminacje, pozostałe - jedną).

W grupie 845 kobiet, które przeżyły co najmniej jeden poród i udzieliły informacji na temat zgonów dzieci, odsetek zgonów wyniósł 6,3% (53 kobiety, które zgłosiły jeden zgon dziecka w wywiadzie). Najczęstszą przyczyną zgonu dziecka było wielowadzie (17 przypadków, co stanowiło 32,1% wszystkich przyczyn zgonów). W czterech przypadkach zidentyfikowaną przyczyną wielowadzia był zespół Edwardsa. Drugą pod względem częstości przyczynę zgonów stanowiły pojedyncze wady wrodzone (24,5%, 13 przypadków w tym 8 wad serca, 4 wady ośrodkowego układu nerwowego i 1 przypadek przepukliny przeponowej). W kolejnych 11 przypadkach (20,8%) przyczyną zgonu były stany związane z przebiegiem ciąży i porodu (wcześniactwo, toksoplazmoza w ciąży, zatrucie ciążowe, uraz okołoporodowy). Sześć przypadków związanych było z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby jednogennej (2

przypadki achondroplazji, rodzinna kardiomiopatia rozstrzeniowa, wielotorbielowatość nerek, zespół Wiskotta-Aldricha, letalna postać paraplegii spastycznej z zaćmą). Troje dzieci pacjentek zmarło z powodu nowotworów, dwoje z powodu infekcji (posocznica, zapalenie płuc), a jedno z powodu samobójstwa.

Przebieg poprzednich ciąż

W grupie 439 pacjentek, które przybyły co najmniej jeden poród i udzieliły odpowiedzi na temat przebiegu porodów, wystąpienie porodu przedwczesnego zgłosiło 55 pacjentek (12,5% pacjentek w analizowanej grupie). Porody po terminie odnotowano w przypadku czterech pacjentek (1,2% z 343 możliwych do oceny pacjentek, które przebyły co najmniej jeden poród).

94 pacjentki zgłosiły przebycie cięcia cesarskiego, co stanowiło 23,4% pacjentek w grupie 402 kobiet które przebyły co najmniej jeden poród i dla których uzyskano informację o cięciach cesarskich w wywiadzie. Siedem kobiet przebyło 2 cięcia cesarskie (7,4% pacjentek z cięciami cesarskimi w wywiadzie, pozostałe – jedno cięcie cesarskie).

21 pacjentek obciążonych było urodzeniem w poprzedniej ciąży dziecka z niską masą urodzeniową (<2500 g), a 6 pacjentek z – urodzeniem dziecka z hipertrofią (masa urodzeniowa > 4500 g; kolejno 7,6% i 2,2% z grupy 275 możliwych do oceny pacjentek z co najmniej jednym porodem w wywiadzie). Żadna z pacjentek nie chorowała na cukrzycę ani nadciśnienie tętnicze.

W 965 przypadkach uzyskano informację na temat stanu zdrowia dzieci urodzonych przez pacjentkę przed włączeniem jej do Programu. W grupie tej odsetek nieprawidłowości dotyczących dzieci pacjentek wyniósł 19,2% (185 pacjentek). Do nieprawidłowości tych zaliczono powikłania okołoporodowe, wady wrodzone, zespoły genetyczne, choroby przewlekłe i nowotwory. W większości przypadków (167 pacjentek) nieprawidłowości

dotyczyły jednego dziecka. 16 pacjentek zgłosiło nieprawidłowości dotyczące dwojga dzieci, 2 pacjentki – trojga.

455 pacjentek odpowiedziało na pytania o przebieg nieprawidłowości w przebiegu poprzednich ciąż o charakterze plamień/krwawień, przedwczesnego odpływania płynu owodniowego i gestozy. Nieprawidłowości zgłosiły 23 pacjentki (16 – plamienia/krwawienia, 4 – przedwczesne odpływanie płynu owodniowego, 3 – gestozą).

565 pacjentek odpowiedziało na pytanie o trudności z zajściem w ciążę. W grupie tej trudności zgłosiło 38 pacjentek (6,7%), wśród których 35 (92,1%) było z tego powodu leczonych.

Stosowanie antykoncepcji

Na pytanie o stosowanie antykoncepcji odpowiedź uzyskano od 548 kobiet, spośród których twierdząco odpowiedziało 198 kobiet (36,1%). Pytanie ankietowe nie precyzowało typu i czasu stosowania antykoncepcji przez pacjentki.

Wiek pierwszej miesiączki i regularność miesiączkowania

Dane na temat wieku pierwszej miesiączki uzyskano od 545 kobiet. Mediana wieku, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, wyniosła 14 lat (IQR 13-15 lat). Najniższy wiek menarche wyniósł 9 lat, najwyższy – 19 lat. W grupie 545 kobiet, które odpowiedziały na pytanie o regularność miesiączkowania, nieregularne miesiączkowanie zgłosiło 98 kobiet (18,0%).

7.1.4. Dane dotyczące obecnej ciąży

Choroby w ciąży

323 kobiety (34,1%, n=947) zgłosiły wystąpienie w aktualnej ciąży chorób zakaźnych lub innych chorób i dolegliwości. 119 (12,6%) pacjentek przebyło w obecnej ciąży choroby zakaźne.

Najczęściej występujący rodzaj infekcji stanowiły infekcje układu oddechowego (77 pacjentek, 64,7%), w dalszej kolejności: zakażenie wirusem opryszczki (10 pacjentek, 8,4%), zakażenie układu moczowego (9 pacjentek, 7,6%), toksoplazmoza (7 pacjentek, 5,9%), zapalenie pochwy (5 pacjentek, 4,2%) i infekcje układu pokarmowego (4 pacjentki, 3,4%). Ponadto odnotowano pojedyncze przypadki grzybicy, kiły utajonej, ospy, półpaśca, infekcji ucha środkowego oraz wirusowego zapalenia wątroby typu B i C. 163 kobiety (17,2%) zgłosiły wystąpienie w obecnej ciąży plamień/krwawień. 101 kobiet (8,4%) zgłosiło występowanie innych chorób i dolegliwości, wśród których najczęściej występowały wymioty (15 kobiet, 14,9%), bóle brzucha (9 kobiet, 9,8%) i nadciśnienie tętnicze (6 kobiet, 5,9%).

Użytki i inne czynniki szkodliwe

38 kobiet (7,1%, n=535) zgłosiło palenie papierosów w trakcie obecnej ciąży. Odpowiedzi na pytanie o liczbę wypalanych dziennie papierosów udzieliło 30 kobiet, wśród których mediana liczby wypalanych dziennie papierosów wyniosła 8,75 (medianę wyliczono po uśrednieniu podanych przez część pacjentek zakresów, np. 5-10 papierosów dziennie) przy IQR: 5-10 papierosów i zakresie: 2-20 papierosów dziennie. Tylko 1 pacjentka (0,2%, n=534) potwierdziła spożywanie w czasie ciąży alkoholu. Żadna z pacjentek nie zgłosiła używania w czasie ciąży narkotyków.

13 pacjentek (2,5%, n=535) zgłosiło narażenie w czasie ciąży na związki chemiczne. Do wymienionych przez pacjentki związków chemicznych należały: aldehydy, benzyna, cytostatyki, czterochloroetylen, farby, fenol, halotan, lakiery, podtlenek azotu, związku chemiczne, środki dezynfekcyjne, związki chemiczne związane z pracą w hucie szkła i laboratorium. Informację o narażeniu w czasie ciąży na promieniowanie rentgenowskie uzyskano od 142 kobiet, spośród których na promieniowanie rentgenowskie narażonych było 17 kobiet (3,1%).

Suplementacja kwas foliowego

Kwas foliowy w ciąży przyjmowało 480 pacjentek (81,6%, n=588). 380 pacjentek odpowiedziało na pytanie o dzienną dawkę przyjmowanego kwasu foliowego. W grupie tej mediana przyjmowanej dawki wyniosła 0,4 mg (IQR: 0,4-0,4 mg, zakres: 0,4-15 mg). Pacjentki stosujące dzienną dawkę 0,4 mg kwasu foliowego stanowiły 82,9% badanej grupy (315 kobiet). 57 pacjentek, które nie udzieliły informacji na temat stosowanej dawki, jako źródło kwasu foliowego podało witaminy przeznaczone dla kobiet w ciąży. Przy założeniu, że preparaty te zawierały standardową dawkę kwasu foliowego 0,4 mg odsetek pacjentek stosujących dawkę 0,4 mg dziennie wyniósł 85,1% (372 spośród 437 kobiet).

Dostarczone przez pacjentki informacje pozwoliły na określenie momentu rozpoczęcia suplementacji kwasem foliowym w grupie 333 pacjentek: 23 pacjentki (6,9%) rozpoczęły przyjmowanie kwasu foliowego co najmniej trzy miesiące przed zajściem w ciążę, 69 (20,7%) w okresie krótszym niż trzy miesiące przed zapłodnieniem, 236 (70,9%) w ciągu pierwszych 12 tygodni ciąży, natomiast 5 pacjentek (1,5%) rozpoczęło suplementację po 12 tygodniu ciąży. Mediana tygodnia ciąży, w którym rozpoczęto suplementację, wyniosła 4,5 tygodnia (IQR: 2-7 tydzień ciąży, zakres: -96 tygodni przed zajściem w ciążę – 16 tydzień ciąży). 2 pacjentki rozpoczęły przyjmowanie kwasu foliowego w dawce 0,4 mg dwa lata przed zajściem w ciążę, natomiast 2 pacjentki dopiero w 16 tygodniu ciąży.

Wśród pacjentek Programu Prenatalnego nie zaobserwowano różnic w przyjmowaniu kwasu foliowego między pacjentkami należącymi do grupy wiekowej 24 lata i mniej oraz grupy wiekowej 25-29 lat (test dokładny Fishera; $p>0,05$, n=86).

7.1.5. Dane kliniczne i demograficzne dotyczące partnerów

Informację na temat wieku partnera uzyskano od 901 (75,1%) kobiet. Mediana wieku partnerów wyniosła 37 lat (IQR: 32-41 lat). Najmłodszy partner miał lat 18, najstarszy – 82 lata.

Wykształcenie partnerów oszacowano w grupie 428 mężczyzn na podstawie informacji na temat wykonywanego zawodu uzyskanej w 459 (50,9%) przypadkach. 121 mężczyzn (28,3%) wykonywało zawody wymagające wykształcenie wyższego, 104 (24,3%) – co najmniej średniego, 189 (44,2%) – wykształcenia zawodowego, a 14 (3,3%) – nie wymagające wymagającego wykształcenia wyższego niż podstawowe (do grupy partnerów z wykształceniem podstawowym zaliczono również mężczyzn, dla których na pytanie o wykonywany zawód uzyskano odpowiedź „bez zawodu”. W 31 przypadkach oszacowanie wykształcenia nie było możliwe (odpowiedzi „nie pracuje”, „rencista”, „emeryt”, „działalność gospodarcza”. W 14 przypadkach partner pacjentki nie pracował, w tym w czterech przypadkach z powodu renty i czterech przypadkach – z powodu emerytury.

Obciążenie chorobami przewlekłymi dotyczyło 77 (8,4%; n=919) partnerów. Najczęściej zgłaszanym schorzeniem było nadciśnienie tętnicze (13 partnerów, 16,9% partnerów z chorobami przewlekłymi), następnie cukrzyca (7 partnerów) oraz artymia i stwardnienie rozsiane (po 5 przypadków). 4 partnerów miało wadę wrodzoną (0,7%; n=538).

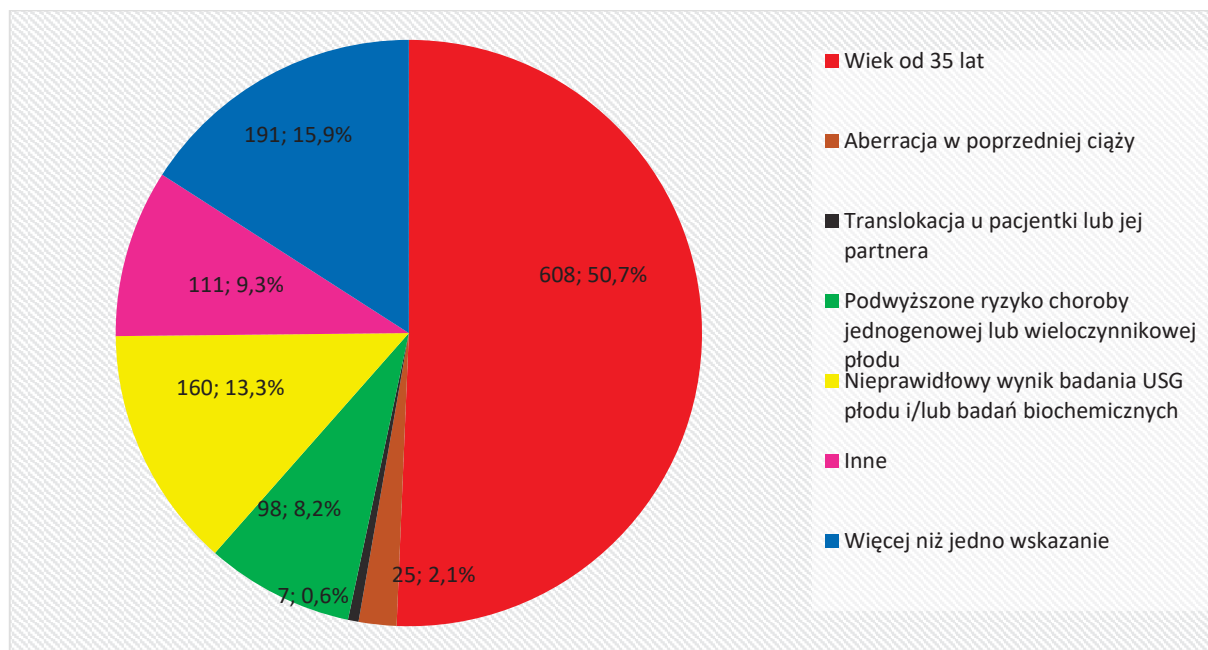
Na działanie czynników szkodliwych narażonych było 175 (34,4%; n=508) mężczyzn. 27,0% partnerów paliło papierosy (mediana liczby wypalanych dziennie papierosów w grupie 125 mężczyzn, dla których uzyskano informację o stopniu narażenia na dym tytoniowy, wyniosła 20 przy IQR: 10-20 papierosów. Pozytywną odpowiedź na pytanie o narażenie na alkohol uzyskano w 2 przypadkach (0,4% odpowiedzi na pytanie o czynniki szkodliwe). 1 partner (0,2%) narażony był na promieniowanie rentgenowskie, 29 partnerów (5,7%) na związki chemiczne. Poza pojedynczym przypadkiem partnera poddawanego chemioterapii zgłoszone

czynniki chemiczne miały związek w wykonywaną przez partnera pracą i obejmowały takie substancje jak farby, lakiery, gazy spawalnicze, nawozy i środki ochrony roślin. 3,1% pacjentek zgłosiło narażenie partnera na inne czynniki szkodliwe takie jak stres, praca w polu elektromagnetycznym, hałas, narażenie na choroby zakaźne.

Pokrewieństwo pomiędzy pacjentką, a jej partnerem zgłosiły 3 pacjentki (0,5%; n=533). Ryzyko konfliktu serologicznego zidentyfikowano w 44 (9,3%; n=471) przypadków.

7.2. Analiza wskazań do włączenia pacjentek do Programu Badań Prenatalnych

U wszystkich analizowanych pacjentek uzyskano informację w zakresie spełniania kryteriów do włączenia do Programu Badań Prenatalnych. W poniższych analizach posłużono się kryteriami NFZ obowiązującymi obecnie, nie różniącymi się w istotny sposób od kryteriów obowiązujących w latach 2005-2010 (por. 3.1.3). Co ósma kobieta (15,9% pacjentek) została skierowana do programu z powodu więcej niż jednego wskazania. Łącznie liczba wskazań w grupie 1200 pacjentek wyniosła 1398 (mediana 1, IQR 1-1, zakres 1-3 wskazania/pacjentkę). Struktura wskazań została przedstawiona na Ryc. 2 oraz w Tab. 11.



Ryc. 2. Struktura wskazań do włączenia do Programu Badań Prenatalnych (n=1200).

Wskazanie	Liczba pacjentek ze wskazaniem	Procent pacjentek ze wskazaniem (n=1200)
Wiek matki powyżej 35 lat (badanie przysługuje kobiecie poczynszy od roku kalendarzowego, w którym kończy 35 lat)	775	64,6
Stwierdzenie w czasie ciąży nieprawidłowego wyniku badania USG i/lub badań biochemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko aberracji chromosomowej lub wady płodu	264	22,0
Stwierdzenie znacznie większego ryzyka urodzenia dziecka dotkniętego chorobą uwarunkowaną monogenetycznie lub wieloczynnikową	188	15,7
Wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka	40	3,3
Stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka	9	0,8
Inne	122	10,2
ŁĄCZNIE	1398	n/d

Tab. 11. Rodzaje wskazań do włączenia do Programu Prenatalnego według liczby wskazań i odsetka pacjentek z danych wskazaniem.

Wiek pacjentki

Najczęstszym kryterium do włączenia do Programu Badań Prenatalnych był wiek pacjentki. Jako punkt odcięcia dla tego wskazania uznano ukończenie przez pacjentkę 35 roku życia w danym roku kalendarzowym. Wiek stanowił jedyne wskazanie do włączenia do Programu u 50,7% pacjentek, kolejnych 13,9% kobiet zostało skierowanych do Programu z powodu wieku oraz równoczesnego spełnienia co najmniej jednego z pozostałych kryteriów.

Nieprawidłowe wyniki badania USG i/lub testów przesiewowych

Drugim co do częstości powodem włączenia pacjentki do Programu były nieprawidłowe wyniki prenatalnego badania USG i/lub testów przesiewowych, które dotyczyły 264 (22,0%) pacjentek. W 178 przypadkach w historii choroby pacjentki odnotowano fakt zgłoszenia się przez pacjentkę z wynikiem wykonanego przed wizytą w poradni genetycznej testu przesiewowego. W 168 przypadkach uzyskano informację na temat rodzaju przeprowadzonego testu. 148 pacjentek zostało włączonych do Programu z powodu nieprawidłowego wyniku testu przesiewowego (83,1% pacjentek, które miały wykonane testy przesiewowe przez włączeniem do Programu), przy czym informację o rodzaju wykonanego testu uzyskano dla 145 pacjentek. W Tabeli 12 przedstawiono strukturę testów przesiewowych wykonanych u pacjentek przed włączeniem ich do Programu z uwzględnieniem wyników nieprawidłowych.

W 447 przypadkach (37,3% pacjentek) w historii choroby odnotowano fakt zgłoszenia się pacjentki z wynikiem wykonanego przed wizytą w poradni genetycznej badania USG wykonanego w pierwszym trymestrze ciąży. Z nieprawidłowym wynikiem badania USG zgłosiło się 138 pacjentek (30,9% z grupy pacjentek z wykonanym badaniem i 11,5% ogółu pacjentek). 22 pacjentki skierowane z powodu nieprawidłowego wyniku badania USG miały jednocześnie nieprawidłowe wyniki testów przesiewowych.

Rodzaje wykonanych testów	Ogółem		Nieprawidłowe	
	Liczba pacjentek (n=168)	%	Liczba pacjentek (n=145)	%
<i>Test złożony I trymestru</i>	99	58,9	81	55,9
<i>Test „potrójny”</i>	64	38,1	60	41,4
<i>Test zintegrowany</i>	3	1,8	3	2,1
<i>Test złożony I trymestru i test „potrójny”</i>	2	1,2	1	0,69

Tab. 12. Testy przesiewowe wykonane u pacjentek przed włączeniem do Programu.

Z uwagi na brak dostępności badań NIPT w latach 2005-2010 żadna pacjentka zgłosiła się w wynikami wyżej wymienionego badania.

Podwyższone ryzyko choroby jednogenowej lub wieloczynnikowej płodu

W grupie pacjentek skierowanych do programu z powodu podwyższonego ryzyka urodzenia dziecka z chorobą jednogenową lub wieloczynnikową (n=188) najczęstszym wskazaniem było podwyższone ryzyko urodzenia dziecka z chorobą uwarunkowaną wieloczynnikowo (Tab. 13). Dziewięć pacjentek skierowanych do programu w związku z wyżej wymienioną grupą wskazań obciążonych było zarówno podwyższonym ryzykiem choroby jednogenowej jak i wieloczynnikowej.

Wskazanie: podwyższone ryzyko choroby jednogenowej lub wieloczynnikowej płodu		Liczba	Procent (n=1200)
Choroby jednogenowe		61	5,1
Choroby wieloczynnikowe:		136	11,3
	- wady ośrodkowego układu nerwowego	31	2,6
	- pozostałe wady strukturalne	70	5,8
	- inne choroby wieloczynnikowe	39	3,3

Tab. 13. Wskazania do włączenia do Programu związane z podwyższonym ryzykiem choroby jednogenowej lub wieloczynnikowej płodu.

Wśród pacjentek skierowanych z powodu podwyższonego ryzyka urodzenia dziecka z chorobą jednogenową, sposób dziedziczenia choroby określono w 2/3 przypadków, wśród których najczęściej występowały choroby dziedziczone autosomalnie dominująco (n=23), autosomalnie recesywnie (n=12) oraz sprzężone z płcią recesywne (n=7). Niemożność określenia sposobu dziedziczenia związana była z heterogennym sposobem dziedziczenia poszczególnych chorób lub nieprzeprowadzeniem badań molekularnych u pacjentki, jej partnera lub obciążonych chorobą członków ich rodzin.

Obciążenie chorobami z zajęciem układu szkieletowego stwierdzono w 14 przypadkach (4 przypadki wrodzonej łamliwości kości, 3 – zespołu Marfana, 2 – achondroplazji, 1 – dysplazji kręgosłupowo-nasadowej, 1 – dysplazji twarzowo-genitalnej, 3 – nieokreślonej dysplazji kostnej). W dziewięciu przypadkach obciążenie dotyczyło chorób nerwowo-mięśniowych (3 przypadki dystrofii mięśniowej Duchenne’a, 3 – rdzeniowego zaniku mięśni, 1 – dystrofii obręczowo-kończynowej typu 2A, 2 – nie zdiagnozowanej ostatecznie choroby z zanikiem mięśni). Z pozostałych chorób neurologicznych odnotowano dwa przypadki obciążenia chorobą Huntingtona oraz po jednym przypadku obciążenia ataksją, neuropatią, paraplegią spastyczną i zespołem Retta. Obciążenie głuchotą stwierdzono w trzech

przypadkach. W 3 kolejnych przypadkach obciążenie dotyczyło wielotorbielowatości nerek, w 2 – nerwiakowłóknikowatości typu 1, w 2 kolejnych – zespołu Cornelli de Lange. Dwa przypadki zespołu Allagille’a dotyczyły jednej pacjentki objętej programem w dwóch ciążach. Wśród chorób metabolicznych odnotowano pojedyncze obciążenia: fenyloketonurią, fruktozemią, galaktozemią, mukopolisacharydozą typu IIIB i zespołem Gilberta. Wśród obciążeń kardiologicznych – po jednym przypadku kardiomiopatii rozstrzeniowej, zespołu heterotaksji i zespołu hipoplazji lewego serca. Pojedyncze pacjentki były rodzinnie obciążone zachorowaniem na nowotwory złośliwe wieku dziecięcego: hemangioblastoma, neuroblastoma i retinoblastoma. Pozostałe wskazania objęły pojedyncze przypadki agammaglobulinemii, anoftalmii, ektrodaktylii, zaburzeń różnicowania płci, wrodzonego braku paznokci, zaćmy wrodzonej, zespołu Peny-Shokeira, zespołu Weavera i zespołu Wiscotta-Aldricha. Ze względu na częsty brak wyników badań molekularnych w części przypadków podwyższone ryzyko urodzenia dziecka z chorobą jednogenową określano na podstawie rozpoznania lub jedynie podejrzenia klinicznego, liczbie przypadków choroby w rodzinie oraz dostępnej wiedzy na temat etiologii i sposobu dziedziczenia choroby.

Podwyższone ryzyko urodzenia dziecka z wadą ośrodkowego układu nerwowego było najczęstszym wskazaniem wśród pacjentek skierowanych z powodu podwyższonego ryzyka urodzenia dziecka z chorobą wieloczynnikową. Wśród 31 pacjentek obciążonych wadami ośrodkowego układu nerwowego 26 urodziło już dziecko z wadą lub wadę stwierdzono u płodu w poprzedniej ciąży. Pozostałe przypadki dotyczyły wady u pacjentki, jej partnera lub ich rodzeństwa. Najczęstszy rodzaj wady stanowił rozszczep kręgosłupa (12 przypadków), następnie bezmózgowie/bezczaszkowie (6 przypadków). U jednej z pacjentek wady OUN stwierdzono w dwóch ciążach (bezmózgowie, przepuklina oponowo-rdzeniowa). Z pozostałych wad strukturalnych najczęściej występowały wady serca (32 przypadki),

rozszczepty wargi i/lub podniebienia (11 przypadków) oraz wady kończyn i wady układu moczowego (po 9 przypadków).

Aberracje chromosomowe we wcześniejszych ciążach

W grupie pacjentek skierowanych z powodu wcześniejszego urodzenia dziecka z aberracją lub stwierdzenia aberracji płodu w poprzedniej ciąży (n=40; 3,3% pacjentek) ponad połowę wskazań stanowiło stwierdzenie u dziecka lub płodu zespołu Downa (n=21), następnie Edwardsa i zespołu Turnera (każdy n=6) oraz zespołu Pradera-Willi'ego (n=3). Poza pojedynczym przypadkiem translokacyjnego zespołu Edwardsa z kariotypem 46,XX,+18,der(18;21)(q10;q10) wszystkie przypadki zespołu Downa i Edwardsa miały charakter prostych trisomii. W jednym przypadku zespołu Turnera stwierdzono mozaikową postać aberracji z kariotypem 45,X/46,XX, pozostałe przypadki miały charakter prostej monosomii. Ponadto odnotowano po jednym przypadku triploidii 69,XXX, translokacji niezrównoważonej der(6;10), translokacji robertsonowskiej t(13;14) i częściowej delecji ramienia krótkiego chromosomu 4.

Nosicielstwo translokacji zrównoważonej przez pacjentkę lub jej partnera

W dziewięciu przypadkach wskazanie do włączenia do Programu stanowiło nosicielstwo aberracji chromosomowej u pacjentki lub jej partnera, z czego ponad połowę (5/9; 55,6%) dotyczyło translokacji robertsonowskiej t(13;14)(q10;q10), a pozostałe translokacji zrównoważonych pomiędzy chromosomami autosomalnymi (Tab. 14).

<i>Translokacja</i>	<i>Liczba par (n=9)</i>
t(13;14)(q10;q10)	5
t(2;13)(13;q22)	1
t(3;4)(q12;p15)	1
t(4;11)(q25;q23)	1
t(5;12)(p14;q24)	1

Tab. 14. Rodzaje translokacji zrównoważonych stwierdzonych u pacjentek i ich partnerów.

Inne

122 pacjentki (10,2%) zostały skierowane do Programu z innych niż wymienione wcześniej powodów, przy czym u 111 pacjentek (9,3%) inne wskazania były jedynym powodem ich skierowania. 21 pacjentek zgłaszało silny lęk przed urodzeniem chorego dziecka, u 14 (1,2% całkowitej liczby pacjentek) lęk był jedynym powodem skierowania do Programu, co zakwalifikowano jako „wskazanie psychologiczne”. Jako jedyny powód skierowania do Programu n=14 kobiet zgłosiło przebycie w trakcie ciąży infekcji. Kolejnych 12 pacjentek zgłosiło stosowanie w obecnej ciąży potencjalnie teratogennych leków. W przypadku dziewięciu pacjentek jedynym powodem skierowania do programu było ukończenie 34 roku życia, mimo iż w danym roku kalendarzowym pacjentki te nie kończyły 35 lat.

15 pacjentek zostało skierowanych wyłącznie z powodu wystąpienia w rodzinie zespołu Downa bez oceny kariotypu chorego. W pięciu przypadkach w rodzinie pacjentki wystąpił więcej niż jeden przypadek zespołu Downa. 37 pacjentek skierowano z innych niż wymienione wcześniej powodów takich jak pokrewieństwo (dwa przypadki), ciąża po *in vitro*, poronienia i powikłania położnicze u pacjentki lub w jej rodzinie, obciążenie potworniakiem, ryzyko konfliktu serologicznego, potrzeba badań przesiewowych.

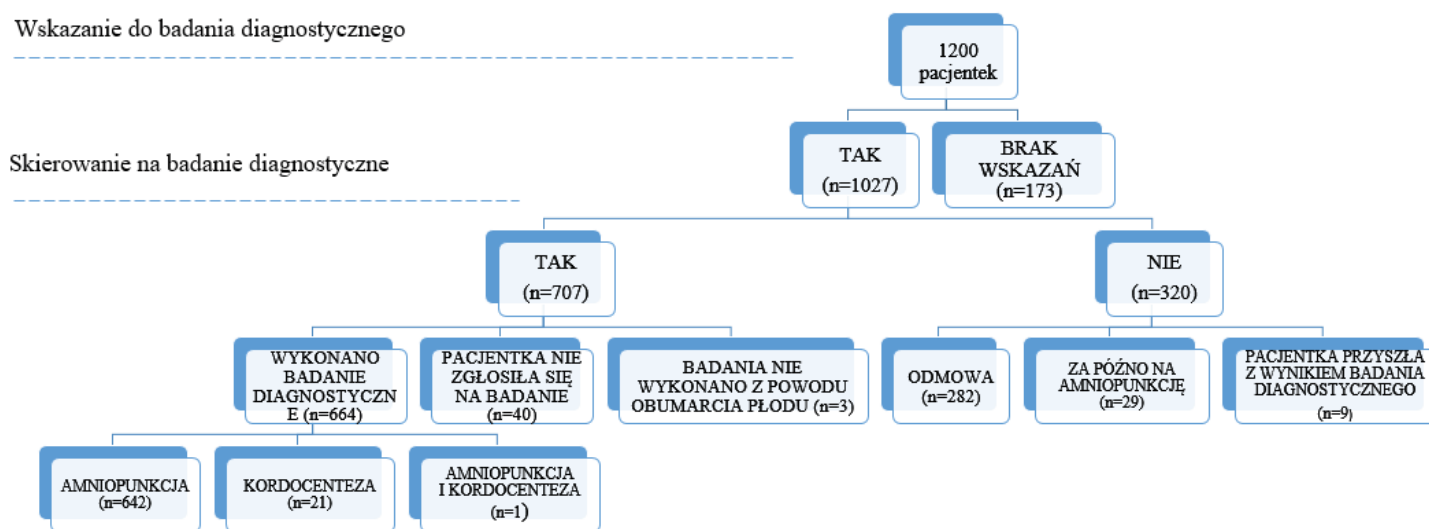
Dziewięć pacjentek zgłosiło się z wynikiem wcześniej wykonanego badania kariotypu płodu, zleconego w Klinice Położnictwa UCK i uzyskanego z materiału pobranego na drodze amniopunkcji. Otrzymane wyniki dotyczyły rozpoznania zespołu Downa (trzy przypadki), zespołu Klinefeltera (jeden przypadek), aberracji strukturalnych (dwa przypadki), natomiast w trzech przypadkach były to prawidłowe wyniki kariotypu.

W 22 przypadkach wskazaniem do włączenia do Programu było urodzenie dziecka z wielowadziem lub obciążenie rodzinne przypadkami wielowadzia, sugerujące aberrację chromosomową jako przyczyną wad, jednak bez postawienia jednoznacznej diagnozy co do ich etiologii.

7.3. Realizacja Programu Prenatalnego

Kwalifikacja do prenatalnych badań diagnostycznych

Podczas pierwszej wizyty w poradni genetycznej pacjentce przedstawiano założenia i schemat realizacji Programu Badań Prenatalnych NFZ. Był on realizowany w oparciu o następujące etapy: 1) ocenę wskazań do udziału w Programie; 2) wyjaśnienie założeń Programu i uzyskanie świadomej zgody pacjentki na udział w nim 3) niedyrektywne przedstawienie możliwych opcji diagnostycznych uwzględniających stopień zaawansowania ciąży w momencie porady 4) podjęcie przez pacjentkę (i jej partnera) autonomicznej decyzji odnośnie poddania się diagnostycznym badaniom prenatalnym. Schemat realizacji Programu Prenatalnego został przedstawiony na Rycinie 3.



Ryc. 3. Schemat realizacji Programu Badań Prenatalnych w badanej kohorcie ciężarnych pozostających pod opieką Poradni Genetycznej w latach 2005-2010.

Badania przesiewowe (I i II trymestru)

W ramach opieki Programu Prenatalnego na testy przesiewowe skierowano 342 pacjentki (28,5% ogółu pacjentek), spośród których 225 pacjentek (65,8%) skorzystało jedynie

z testu złożonego I trymestru, 85 pacjentek (24,9%) jedynie z testu „potrójnego”, a 32 pacjentki (9,4%) z obu rodzajów testów. Ogółem na test złożony I trymestru skierowano 257 pacjentek a na test „potrójny” 117 pacjentek, co stanowiło kolejno 21,4 % i 9,8% ogółu pacjentek Programu. U 44 pacjentek stwierdzono wysokie ryzyko aberracji chromosomowej płodu (definiowane jako ryzyko 1: 300 i wyższe), co stanowiło 13,0% pacjentek skierowanych na testy przesiewowe, dla których uzyskano wyniki (w 3 przypadkach testu nie wykonano, ponieważ pacjentka zgłosiła się na badanie zbyt późno, w jednym przypadku wynik testu był nieinterpretowalny). Wysokie ryzyko zespołu Downa stwierdzono w 39 przypadkach, zespołu Edwardsa w czterech przypadkach. Nie odnotowano przypadków wysokiego ryzyka zespołu Patau.

367 (30,6%) spośród wszystkich pacjentek Programu zostało skierowanych na badanie prenatalne USG II trymestru. 182 pacjentki (15,2%) skorzystały z dodatkowego badania USG (w większości przypadków grupę tę stanowiły pacjentki, które zgłosiły się do poradni genetycznej bez wykonanego przez wizytą w poradni badania USG I trymestru). W 29 przypadkach wyniku badania USG II trymestru był nieprawidłowy. W 13 przypadkach uzyskano nieprawidłowy wynik dodatkowo zleconego badania USG.

Badania diagnostyczne

1027 kobiet (85,6% analizowanej kohorty) w chwili pierwszej wizyty spełniało kryteria kwalifikujące ciążarną do badań diagnostycznych (tzw. inwazyjnych). Pozostałe 173 pacjentki zostały włączone do Programu na podstawie wskazań nie będących wskazaniem do oznaczenia kariotypu płodu (np. obciążenie izolowaną wadą wrodzoną w poprzedniej ciąży, co stanowiło wskazanie do monitorowania obecnej ciąży badaniami USG, obciążenie chorobami wieloczynnikowymi, chromosomopatie w rodzinie przy prawidłowym kariotypie pacjentki lub jej partnera, obciążenie chorobami jednogenowymi przy niezidentyfikowaniu mutacji u osoby chorej, stosowanie w ciąży leków, infekcje w ciąży, wskazania psychologiczne). Pacjentki te

miały możliwość skorzystania z konsultacji genetycznej, badań przesiewowych oraz badań USG płodu.

282 pacjentki mające wskazania do badań diagnostycznych w momencie pierwszej wizyty w poradni genetycznej podjęły w kwestii procedur inwazyjnych decyzję odmowną (w tym w trzech przypadkach odmowa dotyczyła proponowanej pacjentce kordocentezy), co stanowiło 28,5% z 989 decyzji podjętych przez pacjentki w czasie wizyty w poradni genetycznej. 29 pacjentek zgłosiło się do poradni genetycznej za późno, by mieć możliwość podjęcia decyzji o amniopunkcji.

Na badanie diagnostyczne w oparciu o procedury inwazyjne skierowano 707 pacjentek Programu Prenatalnego (58,9%), przy czym 40 pacjentek nie zgłosiło się na badanie, a w trzech przypadkach zleconego badania nie wykonano z powodu obumarcia płodu przed zaplanowaną procedurą inwazyjną. W grupie pacjentek, które nie zgłosiły się na badanie w pięciu przypadkach pacjentka poinformowała o rezygnacji z badania, a w jednym przypadku, że nie zgłosiła się na badanie z powodu choroby. Po przyjęciu założenia, że 34 pacjentki, które nie zgłosiły się na badanie z nieznanych przyczyn, dokonały świadomej zmiany decyzji, ostateczna liczba odmów wzrosłaby do 321, co odpowiadałoby 32,5% wszystkich decyzji o amniopunkcji podjętych po włączeniu pacjentki do Programu. W grupie kobiet w wieku 35-39 lat odsetek zgód na badania diagnostyczne wyniósł 59,7% (n=586), wśród kobiet w wieku 40-44 lata – 81,7% (n=175), a w grupie wiekowej 45-49 lat – 85,7% (n=14). Wśród pacjentek skierowanych do Programu wyłącznie z powodu wieku kobiety, które zdecydowały się na badanie diagnostyczne, były istotnie starsze ($p < 0,001$, n=593).

Skierowania na kordocentezę dotyczyły pacjentek, które zgłosiły się do poradni genetycznej zbyt późno, by skorzystać z amniopunkcji. W dwóch przypadkach pacjentki skierowano zarówno na amniopunkcję, jak też kordocentezę. W pierwszym przypadku po uzyskaniu wyniku kariotypu mos 47,XX,+22[6]/46,XX[6] z materiału pobranego na drodze

amniopunkcji zlecono kordocentezę, której nie wykonano z powodu obumarcia płodu. W drugim przypadku kariotyp uzyskany w wyniku kordocentezy okazał się kariotypem matki, a wykonana następnie amniopunkcja wykazała kariotyp 47,XY,+18 u jednego z bliźniąt.

Wyniki diagnostycznych badań prenatalnych

W ramach realizacji Programu wykonano 664 badania diagnostyczne, przy czym jedno badanie było nieudane. Liczba nieprawidłowych wyników badania kariotypu wyniosła 47, co stanowiło 7,1% wszystkich uzyskanych wyników (3,9% wśród pacjentek skierowanych wyłącznie z powodu wieku). Najczęstszy rodzaj aberracji stanowił zespół Downa pod postacią prostej trisomii chromosomu 21 (10 przypadków; 21,3% wszystkich wyników nieprawidłowych). W jednym przypadku stwierdzono trisomię chromosomu 21 z towarzyszącą translokacją zrównoważoną 47,XX,t(5;6)(q13;q21),+21 (Tab. 15).

<i>Nieprawidłowy kariotyp</i>	<i>Liczba wyników (n=47)</i>	<i>Procent</i>
Trisomia 21	10	21,3
Aberracje mozaikowe	10	21,3
45,X	5	10,6
Trisomia 13	5	10,6
Trisomia 18	3	6,4
45,XX,der(13;14)(q10;q10); 45,XY,der(13;14)(q10;q10);	3	6,4
Translokacje niezrównoważone	3	6,4
47,XXY	2	4,3
Inwersje	2	4,3
Translokacje zrównoważone	2	4,3
Delecje	1	2,1
69,XXX	1	2,1

Tab. 15. Nieprawidłowe wyniki kariotypu płodu stwierdzone w badaniach zleconych w ramach Programu.

Drugą po względem częstości aberrację stanowił zespół Turnera (sześć przypadków monosomii chromosomu X, w tym jeden przypadek mozaikowy z karyotypem mos 45,X[12]/46XX[4]). Spośród trzech przypadków zespołu Klinefeltera w dwóch stwierdzono karyotyp 47,XXY, a w jednym przypadku postać mozaikową zespołu z karyotypem 46,XX[8]/47XXY[9]. Wszystkie stwierdzone przypadki zespołu Edwardsa i Patau miały charakter prostych trisomii.

W 10 przypadkach (1,5%; n=663) stwierdzono nieprawidłowe, mozaikowe wyniki badań cytogenetycznych w tym w 6 przypadkach nieprawidłowości opisano jedynie w jednej z dwóch analizowanych hodowli (por. Tab. 16*). W 2 przypadkach linie mozaikowe dotyczyły nieprawidłowej liczby chromosomów płci, a w 2 kolejnych wykazywały niezgodność pod względem płci chromosomowe. Pozostałe aberracje miały charakter mozaikowych aneuploidii chromosomów autosomalnych: 2, 9, 20, 22.

W Tabeli 16 przedstawiono zidentyfikowane w badaniu karyotypu aberracje mozaikowe.

<i>Aberracje mozaikowe</i>	
1.	46,XX[?] (hodowla 1) mos 46,XX[?]/47,XX,+20[?] (hodowla 2)
2.	46,XX[12] (hodowla 1) mos 46,XX[5]/47,XX,+2[5] (hodowla 2)
3.	mos 46,XX[36]/92,XXXX[15]
4.	46,XY[?] (hodowla 1) 46,XY[1]/46,XX[7] (hodowla 2)
5.	46,XY[?] (hodowla 1) mos 46,XY[8]/47,XY,+9[4] (hodowla 2)
6.	46,XY[12]/46,XX[1] (hodowla 1) 46,XY[1]/46,XX[7] (hodowla 2)
7.	mos 46,XX[8]/ 92,XXXX[13]
8.	mos 47,XX,+22[6]/46,XX[6]
9.	mos 47XXY[9]/46,XX[8]
10.	mos 45,X[12]/46XX[4]

Tab. 16. Rodzaje aberracji mozaikowych stwierdzonych w badaniach karyotypów płodów zleconych w ramach Programu.

Aberracje strukturalne chromosomów stwierdzono w 10 przypadkach (Tab. 17). Najczęstszą nieprawidłowością strukturalną była translokacja zrównoważona, stwierdzona w pięciu przypadkach, w tym translokacja robertsonowska pomiędzy chromosomami 13 i 14, obecna w trzech przypadkach.

<i>Aberracje strukturalne</i>	<i>Aberracje strukturalne</i>
Delecje	46,XX,del(11)(q23)
Inwersje	46,XY,inv(2)(p15q11.2)
	46,XY,inv(10)(p11q21.2)
Translokacje niezrównoważone	46,XX,der(10)t(6;10)(p21;q26)
	47,XX,t(5;6)(q13;q21),+21
Translokacje robertsonowskie	45,XX,der(13;14)(q10;q10)
	45,XY,der(13;14)(q10;q10)
	45,XY,der(13;14)(q10;q10)
Translokacje zrównoważone	46,XX,t(12;18)(q11;p11)
	46,XY,t(2;13)(p13;q22)

Tab. 17. Rodzaje aberracji strukturalnych stwierdzonych w badaniach kariotypów płodów zleconych w ramach Programu.

Ponadto stwierdzono dziewięć przypadków inwersji chromosomu 9: inv(9)p13q13 (1,36% uzyskanych wyników kariotypu) bez konsekwencji klinicznych oraz dwa przypadki wariantów chromosomowych z kariotypami 46,XX,var(15)(p11) i 46,XY,var(16)(q11.2). Ze względu na brak konsekwencji klinicznych wyżej wymienionych zmian wyników tych nie ujęto wśród 47 wyników określonych jako nieprawidłowe.

Trzy pacjentki zostały dodatkowo skierowane na badanie prenatalne FISH z użyciem sond w kierunku zespołu mikrodelecji związanych z zespołem Pradera-Williego (ish 15q11q13) – dwie pacjentki oraz zespołem Di George’a (ish 22q11.2) - jedna pacjentka. We wszystkich przypadkach uzyskano wyniki prawidłowe.

Jedna pacjentka została skierowana na prenatalne badanie molekularne w kierunku choroby Huntingtona. U płodu stwierdzono obecność mutacji związanej z chorobą.

7.4. Parametry różnicujące pacjentki Programu Prenatalnego

7.4.1. Wiek

Pacjentki wykonujące pracę zawodową nie różniły się istotnie statystycznie pod względem wieku od pacjentek niepracujących ($p=0,05$) przy zaobserwowanej tendencji do starszego wieku wśród pacjentek pracujących.

W grupie pacjentek skierowanych do programu wyłącznie z powodu wieku wykazano istnienie różnic wiekowych pomiędzy pacjentkami różniącymi się miejscem zamieszkania ($p=0,002$, test Kruskala-Wallisa). Pacjentki mieszkające na wsi były istotnie starsze od pacjentek pochodzących ze średnich miast ($p=0,02$) i pacjentek pochodzących z dużych miast ($p=0,002$). Pomiędzy pozostałymi grupami nie stwierdzono istotnych różnic.

Obciążenie chorobami przewlekłymi, w tym niedoczynnością tarczycy i cukrzycą, nie różnicowało wieku pacjentek ($p>0,05$) za wyjątkiem nadciśnienia tętniczego istotnie częściej występującego u starszych pacjentek ($p=0,02$) oraz padaczki istotnie częściej występującej u młodszych kobiet ($p=0,007$). Również pacjentki obciążone wadami wrodzonymi były istotnie młodsze ($p=0,02$). Nie stwierdzono natomiast różnic wiekowych między pacjentami stosującymi leki na stałe a pozostałą grupą pacjentek ($p>0,05$).

Istotnie młodsze były pacjentki, które zgłosiły nieprawidłowości dotyczące stanu zdrowia dzieci, w tym obciążenie zgonami dzieci ($p<0,001$). Również obciążenia rodzinne pacjentek dotyczące członków rodziny innych niż partner i dziecko istotnie różnicowały wiek pacjentek.

Pacjentki z obciążeniem rodzinnym były młodsze niż pacjentki bez wyżej wymienionych obciążeń ($p<0,001$).

Nie stwierdzono różnic wiekowych w grupach pacjentek wyodrębnionych ze względu na trudności z zajściem w ciążę, fakt leczenia trudności z zajściem w ciążę, zajściem w obecną ciążę na drodze zapłodnienia *in vitro*, a także regularnością miesiączkowania przy tendencji do starszego wieku wśród pacjentek miesiączkujących regularnie. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wiekiem pacjentki a wiekiem pierwszej miesiączki. Pacjentki stosujące antykoncepcję były istotnie młodsze ($p<0,001$).

Wywiad dotyczący wcześniejszych utrat ciąży nie różnicował wieku pacjentek, zaś pacjentki z wywiadem obciążonym zabiegiem terminacji ciąży były istotnie młodsze ($p=0,009$). Wiek pacjentek nie różnicowały obciążenia porodem przedwczesnym, po terminie, cięciami cesarskimi, niską masą urodzeniową oraz nadmierną masą urodzeniową dziecka. Pacjentki obciążone niektórymi powikłaniami poprzednich ciąż, np. odpływaniem płynu owodniowego, były istotnie młodsze ($p<0,01$), różnic wiekowych nie stwierdzono zaś odnośnie plamień/krwawień w poprzednich ciążach oraz wystąpienia gestozy.

Wiek pacjentek nie różnicowało przebycie chorób w obecnej ciąży, w tym plamień/krwawień, przyjmowanie leków w obecnej ciąży, jak również narażenie w obecnej ciąży na czynniki szkodliwe, w tym promieniowanie rentgenowskie, przyjmowanie leków z kategorii C, D i X, związki chemiczne oraz inne czynniki szkodliwe. Jedynie pacjentki, które przybyły w obecnej ciąży choroby zakaźne były istotnie młodsze ($p=0,004$).

Pacjentki, które paliły papierosy, były istotnie starsze ($p=0,03$), natomiast pacjentki przyjmujące kwas foliowy istotnie młodsze ($p<0,001$).

Pod względem kryteriów włączenia do Programu Prenatalnego istotnie młodsze pacjentki były kierowane ze względu na urodzenie dziecka z aberracją ($p=0,002$), obciążenie translokacją

zrównoważoną pacjentki lub jej partnera, nieprawidłowe wyniki badań USG i/lub testów biochemicznych, podwyższone ryzyko choroby jednogennej lub wieloczynnikowej dziecka oraz wskazania określone jako „inne” ($p<0,001$).

Pacjentki skierowane na badania diagnostyczne były istotnie młodsze ($p<0,001$), nie stwierdzono jednak różnic wiekowych pomiędzy pacjentkami, które zdecydowały się na badanie diagnostyczne, a tymi, które podjęły decyzję odmowną. Pacjentki skierowane na badanie USG II trymestru oraz skierowane na dodatkowe badanie USG były istotnie młodsze ($p<0,001$). Nieprawidłowy wynik zleconego badania USG II trymestru oraz dodatkowego badania USG nie różnicował wieku pacjentek. Skierowanie na testy biochemiczne nie różnicowało wieku pacjentek. Pacjentki z nieprawidłowym wynikiem zleconego testu biochemicznego były istotnie starsze ($p=0,04$), natomiast pacjentki z nieprawidłowym wynikiem badania kariotypu płodu istotnie młodsze ($p<0,001$).

7.4.2. Miejsce zamieszkania

Mediana wieku pacjentek pochodzących z miast wyniosła 35,73 lat, natomiast pochodzących ze wsi – 35,91 lat. ($p>0,05$; Tab. 18)

<i>Miejsce zamieszkania</i>	<i>Mediana</i>	<i>Zakres</i>	<i>IQR</i>
Miasto	35,73	18,05 – 47,52	31,42 – 37,94
Wieś	35,91	15,22 – 48,39	30,08 – 38,67

Tab. 18. Wiek pacjentek Programu Prenatalnego.

W grupie pacjentek skierowanych do programu wyłącznie z powodu wieku ($n=608$) pacjentki pochodzące z miast były istotnie młodsze ($p<0,001$, $n=608$).

Pacjentki pochodzące z miast istotnie częściej posiadały wykształcenie wyższe (52,9% vs. 36,8%; $p=0,01$, $n=409$), jednak różnica ta znikła w podgrupie pacjentek skierowanych do programu badań prenatalnych wyłącznie ze względu na wiek.

Szczegółowa analiza pacjentek pod względem wielkości miejsca zamieszkania, uwzględniająca podział miast według klasyfikacji GUS na duże, średnie i małe (por. Tab. 8), wykazała, że pacjentki mieszkające na wsi nie różniły się pod względem częstości posiadania wykształcenia wyższego od pacjentek z małych miast ani pacjentek ze średnich miast, jednak rzadziej miały wykształcenie wyższe niż pacjentki z dużych miast ($p=0,003$, OR: 0,26-0,76). Pacjentki z małych miast nie różniły się pod względem częstości wykształcenia wyższego od pacjentek ze średnich miast i pacjentek z dużych miast. Różnic nie stwierdzono również pomiędzy mieszkankami miast średnich i dużych. Pacjentki włączone do programu z powodu wieku i pochodzące z różnych typów miejscowości nie różniły się pod względem częstości posiadania wykształcenia wyższego. Pod względem częstości wykształcenia średniego zarówno ogół pacjentek, jak też pacjentki skierowane z powodu wieku były jednorodne. Pacjentki ze wsi częściej niż pozostałe pacjentki, zwłaszcza mieszkanki Trójmiasta, miały wykształcenie zawodowe ($p=0,0002$, OR: 1,58-4,56). Wśród pacjentek skierowanych do programu wyłącznie z powodu wieku pacjentki ze wsi nie różniły się pod względem częstości posiadania wykształcenia zawodowego od pacjentek z pozostałych podtypów miejscowości. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości wykształcenia podstawowego względem typu miejscowości z których pochodziły pacjentki.

Pacjentki pochodzące z miast i wsi różniły się również pod względem wykonywania pracy zawodowej ($n=476$). Pacjentki pochodzące z miast wykonywały pracę zawodową istotnie częściej (88,4% vs. 75,5%; $p=0,003$).

Stwierdzono związek pomiędzy wykonywaniem pracy zawodowej a typami miejscowości z których pochodziły pacjentki ($p<0,0001$). Pacjentki ze wsi pracowały rzadziej niż pacjentki z

dużych miast ($p=0,0004$, OR: 0,17-0,62, $n=349$), natomiast równie często jak pacjentki ze małych miast i pacjentki ze średnich miast. Pacjentki z małych miast pracowały rzadziej niż pacjentki ze średnich miast ($p=0,001$) i pacjentki z dużych miast ($p=0,001$). Nie stwierdzono różnic pomiędzy pacjentkami ze średnich i z dużych miast. W grupie pacjentek włączonych wyłącznie z powodu wieku również wykazano analogiczne związki pomiędzy wykonywaniem pracy zawodowej a typami miejscowości z których pochodziła pacjentka ($p=0,0003$). Pacjentki ze wsi pracowały równie często jak pacjentki z małych miast i pacjentki ze średnich miast, natomiast rzadziej niż pacjentki z dużych miast ($p=0,02$). Pacjentki z małych miast pracowały rzadziej niż pacjentki ze średnich miast ($p=0,02$) i pacjentki z dużych miast ($p=0,0006$). Pacjentki ze średnich miast pracowały równie często jak pacjentki z dużych miast.

Pod względem obciążenia chorobami przewlekłymi i wadami wrodzonymi, przyjmowania leków na stałe oraz obciążeń chorobami i wadami wrodzonymi wśród członków rodziny pacjentki innych niż dzieci i partner nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentkami z miast i wsi.

Nie stwierdzono związku pomiędzy wielkością miejsca zamieszkania a chorobami przewlekłymi, stosowaniem leków na stałe, obciążeniami rodzinnymi dotyczącymi członków rodziny innych niż dzieci i partner. Podobne wyniki uzyskano w grupie pacjentek włączonych wyłącznie ze względu na wiek.

Pacjentki pochodzące z miast istotnie częściej były w ciąży pierwszej (25,0% vs. 17,0%; $p=0,004$, OR: 1,16-2,29; $n=1191$). Powyższych różnic międzygrupowych nie stwierdzono po przeprowadzeniu analizy dla pacjentek skierowanych wyłącznie z powodu wieku.

Stwierdzono związek pomiędzy typem miejscowości z której pochodziła pacjentka a faktem bycia w pierwszej ciąży ($p=0,04$). Pacjentki ze wsi równie często były w ciąży pierwszej co pacjentki z małych miast, natomiast rzadziej niż pacjentki ze średnich miast ($p=0,01$, OR: 0,40-

0,90, n=558) i pacjentki z dużych miast ($p=0,006$, OR: 0,42-0,87, n=859). Pacjentki z małych miast równie często były w ciąży pierwszej co pacjentki ze średnich miast i pacjentki z dużych miast. Nie stwierdzono różnic między pacjentkami ze średnich i dużych miast. Wśród pacjentek skierowanych wyłącznie z powodu wieku nie stwierdzono związku między byciem w pierwszej ciąży a wielkością miejsca zamieszkania.

Mediana liczby przebytych ciąż wśród pacjentek z miast wyniosła 1 (n=895, IQR: 0-2), natomiast pacjentek ze wsi: 2 (n=294, IQR: 1-3). Najwyższa liczba przebytych ciąż wśród pacjentek z miast wyniosła 14, a wśród pacjentek ze wsi 9. Pacjentki mieszkające na wsi przebyły istotnie więcej ciąż (n=1189, $p<0,001$). Zależność tę stwierdzono również, porównując mieszkanki miast i wsi, które zostały skierowane do Programu wyłącznie z powodu wieku (n=603, $p<0,001$).

Stwierdzono związek pomiędzy wielkością miejsca zamieszkania a liczbą przebytych ciąż ($p=0,0001$). Pacjentki ze wsi przebyły więcej ciąż niż pacjentki mieszkające w średnich miastach ($p=0,001$) i pacjentki mieszkające w dużych miastach ($p=0,0003$), natomiast pomiędzy pozostałymi grupami nie stwierdzono istotnych różnic. W grupie pacjentek włączonych wyłącznie z powodu wieku stwierdzono istotne różnice międzygrupowe ($p=0,001$). Pacjentki ze wsi przebyły więcej ciąż niż pacjentki mieszkające w średnich miastach ($p=0,006$) i pacjentki mieszkające w dużych miastach ($p=0,003$), natomiast pomiędzy pozostałymi grupami nie stwierdzono istotnych różnic.

Kobiety mieszkające na wsi istotnie częściej miały już dziecko (74,1% vs. 64,9%; $p=0,005$, OR: 1,14-2,10, n=1125). Powyższych różnic międzygrupowych nie stwierdzono po przeprowadzeniu analizy dla pacjentek skierowanych wyłącznie z powodu wieku.

Analogicznie, wśród pacjentek włączonych do Programu wyłącznie z powodu wieku stwierdzono związek pomiędzy wielkością miejscowości a faktem bycia matką ($p=0,04$).

Pacjentki ze wsi równie często były matkami co pacjentki z małych miast, natomiast częściej niż pacjentki ze średnich miast ($p=0,007$, OR: 1,15-2,42) i pacjentki z dużych miast ($p=0,01$, OR: 1,10-2,10). Pacjentki z małych miast nie różniły się od pacjentek ze średnich miast ani pacjentek z dużych miast. Różnic nie wykazano również między pacjentkami ze średnich i dużych miast. Wśród pacjentek skierowanych wyłącznie z powodu wieku nie wykazano związku pomiędzy wielkością miejsca zamieszkania a faktem bycia matką. Szczegółowe porównanie pomiędzy poszczególnymi grupami również nie wykazało różnic.

Mediana liczby dzieci posiadanych przez pacjentki pochodzące z miast wyniosła 1 ($n=848$, IQR: 0-2) i nie różniła się od mediany w grupie pacjentek pochodzących ze wsi ($n=274$, IQR=0-2). Najwyższa liczba dzieci wśród pacjentek ze wsi wyniosła 9, a wśród pacjentek z miast: 8. Pacjentki pochodzące ze wsi posiadały istotnie więcej dzieci ($n=1122$, $p<0,001$). Wśród pacjentek włączonych do Programu wyłącznie z powodu wieku mediana liczby posiadanych dzieci wyniosła 1 ($n=453$, IQR: 1-2), a dla pacjentek ze wsi: 2 ($n=130$, IQR: 1-3). Również w tej grupie pacjentek pacjentki ze wsi posiadały istotnie więcej dzieci ($n=583$, $p<0,001$).

Wykazano związek pomiędzy wielkością miejsca zamieszkania a liczbą posiadanych dzieci ($p=0,0001$). Pacjentki ze wsi miały więcej dzieci niż pacjentki ze średnich miast ($p=0,001$) i pacjentki z dużych miast ($p=0,0003$). Wśród pacjentek skierowanych wyłącznie ze względu na wiek pacjentki ze wsi również miały więcej dzieci niż pacjentki ze średnich miast ($p=0,001$) i pacjentki z dużych miast ($p=0,002$). Pomędzy pozostałymi grupami nie wykazano istotnych różnic.

Pomiędzy pacjentkami ze wsi i z miast nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem obciążenia wywiadu utratami ciąży i liczbą utrat. Testem dokładnym Fishera, zastosowanym ze względu na ograniczoną liczbę danych, nie stwierdzono związku między miejscem zamieszkania (miasto/wieś), a przebyciem przez pacjentkę zabiegu terminacji ciąży. Nie wykazano również istotnych związków pomiędzy miejscem zamieszkania (miasto/wieś) a

wywiadem obciążonym porodami przedwczesnymi, cięciami cesarskimi, niską masą urodzeniową oraz nadmierną masą urodzeniową dziecka (test dokładny Fishera).

Nie stwierdzono związku pomiędzy wielkością miejsca zamieszkania a utratami ciąży w wywiadzie ani liczbą poronień zarówno dla ogółu pacjentek, jak również dla pacjentek skierowanych do Programu wyłącznie z powodu wieku. Podobnie nie stwierdzono związku pomiędzy wielkością miejsca zamieszkania a obciążeniem porodami przedwczesnymi i cięciami cesarskimi zarówno dla ogółu pacjentek, jak również dla pacjentek skierowanych wyłącznie z powodu wieku.

Wśród pacjentek, które przeżyły co najmniej jeden poród, obciążenie zgonem dziecka zgłosiły 32 kobiety pochodzące z miast (5,1%) i 21 kobiet pochodzących ze wsi (9,5%); ($p=0,02$, OR: 1,09-3,43). Powyższe różnice nie dotyczyły pacjentek skierowanych do Programu wyłącznie ze względu na wiek.

Zaobserwowano tendencję na granicy istotności statystycznej do częstszego obciążenia zgonami dzieci u pacjentek z mniejszych miejscowości ($p=0,06$). Nie stwierdzono różnic pomiędzy pacjentkami ze wsi a pacjentkami z małych miast oraz pacjentkami ze średnich miast. Pacjentki ze wsi częściej były obciążone zgonami dzieci niż pacjentki z dużych miast ($p=0,007$, OR: 1,26-4,82). Nie stwierdzono różnic pomiędzy pacjentkami z małych miast a pacjentkami ze średnich miast oraz pacjentkami z dużych miast, jak również między pacjentkami ze średnich miast i pacjentkami z dużych miast. Wśród pacjentek włączonych do Programu wyłącznie z powodu wieku nie stwierdzono różnic pod względem obciążenia zgonami dziećmi pomiędzy pacjentkami pochodzącymi z różnych typów miejscowości.

Nieprawidłowości związane ze stanem dziecka/dzieci po urodzeniu (w tym powikłania okołoporodowe, wady wrodzone, zespoły genetyczne, choroby przewlekłe i nowotwory) zgłosiło 26,6% pacjentek ze wsi i 16,7% pacjentek z miast ($p<0,001$, OR: 1,27-2,55, $n=965$).

Powyższych różnic nie stwierdzono w przypadku pacjentek skierowanych do Programu wyłącznie z powodu wieku.

Wykazano związek pomiędzy miejscem zamieszkania a obciążeniem nieprawidłowościami dotyczącymi stanu zdrowia dzieci ($p=0,008$). Nie stwierdzono różnic pomiędzy pacjentkami ze wsi a pacjentkami z małych miast. Pacjentki ze wsi częściej były obciążone nieprawidłowościami związanymi ze stanem zdrowia dzieci niż pacjentki ze średnich miast ($p=0,02$, OR: 1,10-2,75) i pacjentki z dużych miast ($p=0,001$, OR: 1,30-2,77). Pacjentki z małych miast nie różniły się od pacjentek ze średnich miast ani pacjentek z dużych miast. Nie stwierdzono różnic pomiędzy pacjentkami ze średnich miast a pacjentkami z dużych miast. Natomiast wśród pacjentek skierowanych do Programu wyłącznie z powodu wieku nie stwierdzono związku pomiędzy wielkością miejsca zamieszkania a nieprawidłowościami dotyczącym stanu zdrowia dzieci.

Nie wykazano istotnych zależności pomiędzy miejscem zamieszkania (miasto/wieś) a trudnościami z zajściem w ciążę, regularnością miesiączkowania oraz wiekiem pierwszej miesiączki, a także faktem leczenia niepłodności (test dokładny Fishera).

Nie stwierdzono związku pomiędzy wielkością miejscowości a trudnościami z zajściem w ciążę ani regularnością miesiączkowania zarówno dla ogółu pacjentek, jak również dla pacjentek skierowanych do programu wyłącznie z powodu wieku.

Antykoncepcję stosowało istotnie więcej pacjentek z miast niż ze wsi (40,1% vs. 24,3%; $p<0,001$, OR: 1,34-3,23, $n=548$). Zależność tę zaobserwowano również w przypadku pacjentek skierowanych do Programu wyłącznie ze względu na wiek ($p=0,003$, OR: 1,37- 5,35, $n=302$).

Stwierdzono związek pomiędzy miejscem zamieszkania a stosowaniem antykoncepcji ($p=0,004$). Pacjentki ze wsi równie często stosowały antykoncepcję co pacjentki z małych miast, rzadziej niż pacjentki ze średnich miast ($p=0,006$, OR: 0,28-0,81) i pacjentki z dużych

miast ($p=0,0008$, OR: 0,29-0,72). Pacjentki z małych miast nie różniły się od pacjentek ze średnich miast ani pacjentek z dużych miast. Pacjentki ze średnich miast nie różniły się od pacjentek z dużych miast. Związek między miejscem zamieszkania a stosowaniem antykoncepcji pozostały zachowany w grupie pacjentek włączonych do Programu wyłącznie z powodu wieku ($p=0,01$). Pacjentki ze wsi równie często stosowały antykoncepcję co pacjentki z małych miast, ale rzadziej niż pacjentki ze średnich miast ($p=0,02$, 0,17-0,86) i pacjentki z dużych miast ($p=0,002$, OR: 0,17-0,68). Pacjentki z pozostałych typów miejscowości stosowały antykoncepcję równie często.

Choroby w obecnej ciąży częściej zgłaszały pacjentki z miast niż ze wsi (36,4% vs. 27,1%; $p=0,01$, $n=947$). Nie odnotowano istotnych różnic odnośnie chorób, w tym zakaźnych w ciąży. Krwawienia/plamienia istotnie częściej zgłaszane były przez pacjentki z miast (18,8% vs. 12,2%; $p=0,02$, $n=947$). W grupie pacjentek skierowanych wyłącznie ze względu na wiek nie stwierdzono różnic między mieszkankami miast i wsi pod względem obciążenia chorobami w ciąży, w tym obciążenia plamieniami/krwawieniami.

Wykazano związek pomiędzy rodzajem miejscowości z której pochodziły pacjentki, a chorobami w ciąży ($p=0,03$). Pacjentki ze wsi rzadziej zgłaszały choroby w ciąży niż pacjentki z małych miast ($p=0,01$), równie często jak pacjentki ze średnich miast i rzadziej niż pacjentki z dużych miast ($p=0,01$). Dla pozostałych typów miejscowości nie stwierdzono różnic międzygrupowych. W grupie pacjentek skierowanych do Programu wyłącznie z powodu wieku nie stwierdzono związku pomiędzy wielkością miejsca zamieszkania a chorobami w ciąży.

Nie stwierdzono związku pomiędzy wielkością miejsca zamieszkania a chorobami zakaźnymi w ciąży oraz innymi niż infekcje oraz plamienia/krwawienia chorobami i dolegliwościami zarówno wśród ogółu pacjentek, jak również wśród pacjentek skierowanych wyłącznie z powodu wieku. Z drugiej strony, pacjentki ze wsi rzadziej zgłaszały krwawienia/plamienia niż pacjentki z małych miast ($p=0,03$, OR: 0,21-0,92), pacjentki ze średnich miast ($p=0,03$, OR:

0,33-0,94), natomiast równie często co pacjentki z dużych miast. Pozostałe grupy pacjentek nie różniły się między sobą pod względem tego parametru. Wśród pacjentek skierowanych wyłącznie z powodu wieku pacjentki ze wsi zgłaszały krwawienia/plamienia równie często co pacjentki z małych miast, ale rzadziej niż pacjentki ze średnich miast ($p < 0,0001$, OR: 0,03-0,12) i tak samo często jak pacjentki z dużych miast. Nie stwierdzono różnic pomiędzy pozostałymi grupami pacjentek.

Nie stwierdzono istotnych związków pomiędzy miejscem zamieszkania a stosowaniem leków w ciąży, narażeniem na czynniki szkodliwe, paleniem papierosów oraz przyjmowaniem kwasu foliowego, a także narażeniem na leki z grup C, D i X, promieniowanie rentgenowskie i związki chemiczne (test dokładny Fishera).

Nie stwierdzono związku pomiędzy wielkością miejsca zamieszkania a narażeniem na czynniki szkodliwe w ciąży, stosowaniem w ciąży leków, stosowaniem leków z grup C, D i X, paleniem w ciąży papierosów i stosowaniem kwasu foliowego. Również w podgrupie pacjentek skierowanych wyłącznie z powodu wieku nie stwierdzono związku pomiędzy wielkością miejsca zamieszkania a narażeniem na w/w czynniki.

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy pacjentkami z miast i wsi pod względem wskazań do włączenia do Programu za wyjątkiem kryterium, jakim było urodzenie dziecka z aberracją. Wskazanie to istotnie częściej dotyczyło pacjentek mieszkających na wsi (5,4% vs. 2,7%; $p = 0,02$, OR: 1,10-4,00, $n = 1200$).

Analiza kryteriów włączenia do Programu Prenatalnego nie wykazała związku pomiędzy wielkością miejsca zamieszkania a włączeniem pacjentki do Programu ze względu na wiek, włączeniem pacjentki wyłącznie z powodu wieku, włączeniem pacjentki ze względu na urodzenie dziecka z aberracją, ze względu na nieprawidłowe wyniki badania USG prenatalnego i/lub testów przesiewowych, nieprawidłowy wynik badania USG prenatalnego, nieprawidłowy

wynik testu biochemicznego, podwyższone ryzyko choroby jednogenowej i/lub wieloczynnikowej płodu, podwyższone ryzyko choroby jednogenowej płodu, podwyższone ryzyko choroby wieloczynnikowej płodu, podwyższone ryzyko wady OUN, podwyższone ryzyko wad strukturalnych, podwyższone ryzyko innych chorób wieloczynnikowych ani wskazaniami określonymi jako „inne”.

Pacjentki z miast były istotnie starsze pod względem wieku urodzenia pierwszego dziecka: mediana wyniosła 25 lat (zakres: 16-41, IQR 22-29 lat, n=226), vs. 23 lata dla pacjentek ze wsi (zakres: 17-39 lat, IQR: 21-24 lata, n=77); ($p < 0,001$, n=303). Istotnych różnic pomiędzy mieszkankami miast i wsi nie zaobserwowano w grupie pacjentek włączonych do Programu wyłącznie z powodu wieku.

Stwierdzono różnice w wieku urodzenia pierwszego dziecka pomiędzy pacjentkami mieszkającymi w miejscowościach różnej wielkości ($p = 0,004$). Pacjentki ze wsi były w momencie urodzenia pierwszego dziecka istotnie młodsze niż pacjentki z dużych miast ($p = 0,0001$). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pozostałymi grupami. W przypadku pacjentek skierowanych wyłącznie z powodu wieku nie stwierdzono różnic międzygrupowych.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem częstości zgłaszania się pacjentek z wykonanym badaniem USG pomiędzy pacjentkami z miast a pacjentkami ze wsi (38,7% vs. 32,8%), jednakże pacjentki z miast istotnie częściej zgłaszały się z prawidłowym wynikiem prenatalnego badania USG płodu (20,2% vs. 14,1%; $p = 0,02$, OR: 1,07-2,21). Zależności tej nie stwierdzono w grupie pacjentek włączonych do Programu wyłącznie ze względu na wiek. Wśród pacjentek z miast odsetek kobiet, które miały wykonany nieinwazyjny test przesiewowy przed włączeniem do programu, wyniósł 15,7%, natomiast wśród pacjentek ze wsi 12,2%, różnica ta nie była znamienna statystycznie.

Nie stwierdzono istotnych związków pomiędzy miejscem zamieszkania miasto/wieś a częstością kierowania pacjentek w ramach programu na badania inwazyjne, badania USG II trymestru, dodatkowe badania USG płodu, nieinwazyjne testy przesiewowe, jak również częstością uzyskiwania nieprawidłowych wyników badań diagnostycznych, badań USG II trymestru, przesiewowych testów nieinwazyjnych oraz dodatkowo zleconych badań USG płodu.

7.4.3. Wykształcenie / zawód

Podgrupy pacjentek wyodrębnione na podstawie wykształcenia (wyższe, średnie, zawodowe i podstawowe) nie różniły się pod względem wieku.

Nie stwierdzono związku pomiędzy wykształceniem a obciążeniem pacjentek chorobami przewlekłymi, przyjmowaniem leków na stałe oraz obciążeń chorobami i wadami wrodzonymi wśród członków rodziny pacjentki innych niż dzieci i partner oraz faktem bycia w pierwszej ciąży.

Zaobserwowano istotne statystycznie różnice odnośnie odsetku kobiet będących już matkami w momencie włączenia do Programu: matkami było 202 pacjentek z wykształceniem wyższym, 82 pacjentki w wykształceniu średnim, 97 pacjentek z wykształceniem zawodowym oraz 24 pacjentki z wykształceniem podstawowym, co stanowi odpowiednio 71,3%, 58,5%, 77,3%, oraz 66,7%; $p=0,05$). Pacjentki z wykształceniem średnim rzadziej były matkami ($p=0,01$, OR: 0,32-0,74, $n=405$). Mediana liczby posiadanych dzieci wśród pacjentek z wykształceniem wyższym wyniosła 1 dziecko (IQR: 0-1, zakres: 0-4, $n=202$), wykształceniem średnim – 1 dziecko (IQR: 0-1, zakres: 0-4, $n=82$), zawodowym – 1 dziecko (IQR: 1-2, zakres: 0-4, $n=97$), a podstawowym – 1 dziecko (IQR: 0-3, zakres: 0-8, $n=23$). Pacjentki w wykształceniu średnim miały istotnie mniej dzieci ($p=0,004$; test Kruskala-Wallisa z testem porównań wielokrotnych; $n=404$).

Nie wykazano związku pomiędzy wykształceniem a obciążeniem w wywiadzie utratami ciąży, porodami przedwczesnymi, cięciami cesarskimi, nieprawidłowościami dotyczącymi stanu dzieci po urodzeniu oraz regularnością miesiączkowania. Nie stwierdzono różnic pomiędzy pacjentkami z określonym rodzajem wykształcenia a liczbą utrat ciąży oraz wiekiem pierwszej miesiączki. Nie stwierdzono związku pomiędzy wykształceniem a chorobami w obecnej ciąży, w tym chorobami zakaźnymi, plamieniami/krwawieniami oraz innymi chorobami i dolegliwościami w ciąży, stosowaniem w ciąży leków i narażeniem w ciąży na czynniki szkodliwe.

Antykoncepcję stosowało 45,6% pacjentek z wykształceniem wyższym (n=147), 22,0% pacjentek z wykształceniem średnim (n=50), 25,7% pacjentek z wykształceniem zawodowym (n=74) i 21,1% pacjentek z wykształceniem podstawowym (n=19). Różnice te były istotne statystycznie ($p=0,001$, $n=290$). Pacjentki z wykształceniem wyższym częściej stosowały antykoncepcję ($p<0,0001$, OR: 1,62-4,44).

Papierosy paliło 4,3% pacjentek z wykształceniem wyższym (n=185), 2,9% pacjentek z wykształceniem średnim (n=69), 15,6% pacjentek z wykształceniem zawodowym (n=90) i 4,6% pacjentek z wykształceniem podstawowym (n=22). Zaobserwowana tendencja do częstszego niepalenia wśród pacjentek z wykształceniem wyższym nie spełniała wymogu istotności statystycznej ($p=0,055$, OR: 0,96-5,46, $n=366$). Pacjentki z wykształceniem zawodowym istotnie częściej paliły w ciąży papierosy ($p=0,0002$, OR: 1,94-10,18, $n=366$).

Kwas foliowy przyjmowało 89,7% pacjentek z wykształceniem wyższym (n=185), 83,1% pacjentek z wykształceniem średnim (n=71), 72,5% pacjentek z wykształceniem zawodowym (n=91) i 86,4% pacjentek w wykształceniu podstawowym (n=22). Różnice te były istotne statystycznie ($p=0,004$; test chi-kwadrat dla tabeli 2x4; $n=369$). Pacjentki z wykształceniem wyższym istotnie częściej przyjmowały kwas foliowy ($p=0,003$, OR: 1,35-4,38, $n=369$), natomiast pacjentki z wykształceniem zawodowym przyjmowały kwas foliowy istotnie rzadziej

($p=0,0006$, OR: 0,21-0,66, $n=396$). Nie stwierdzono związku pomiędzy wykształceniem średnim a przyjmowaniem kwasu foliowego, natomiast zbyt małe liczebności nie pozwoliły na przeprowadzenie analizy dla pacjentek z wykształceniem podstawowym.

Pacjentki z wykształceniem wyższym były istotnie starsze w momencie urodzenia pierwszego dziecka ($p<0,001$; test Kruskala-Wallisa; $n=208$). Mediana wieku urodzenia pierwszego dziecka wśród pacjentek z wykształceniem wyższym wyniosła 27 lat (IQR: 23-31; zakres: 16-41), z wykształceniem średnim – 23,5 lat (IQR: 22-27,50; zakres: 18-36), zawodowym – 23 lata (IQR: 20-27; zakres: 17-33), a podstawowym – 24 lata (IQR 20-25 lat; zakres: 17-35).

Nie stwierdzono związku pomiędzy wykształceniem a zgłoszeniem się do poradni genetycznej z wynikiem wykonanego wcześniej badaniem USG I trymestru, w tym wyniku prawidłowego oraz zgłoszenia się z wynikiem wykonanego wcześniej testu biochemicznego, skierowaniem do Programu z powodu wieku od 35 roku życia, skierowaniem z powodu nieprawidłowych wyników badania USG płodu i/lub testu biochemicznego, skierowaniem z powodu podwyższonego ryzyka choroby jednogennej lub wieloczynnikowej płodu oraz wskazaniem określonymi jako „inne”.

Wśród pacjentek, które udzieliły informacji na temat wykształcenia i które miały możliwość podjęcia decyzji o skorzystaniu z badań diagnostycznych, na takie badanie zdecydowało się 94,5% pacjentek z wykształceniem wyższym ($n=200$), 85,9% pacjentek z wykształceniem średnim ($n=78$), 93,8% pacjentek z wykształceniem z wykształceniem zawodowym ($n=96$) i 100% pacjentek z wykształceniem podstawowym ($n=23$). Pomędzy grupami zaobserwowano istotne różnice ($p=0,04$; test chi-kwadrat dla tabeli 2x4; $n=397$). Pacjentki z wykształceniem średnim rzadziej decydowały się na badanie diagnostyczne ($p=0,007$, OR: 0,15-0,77, $n=397$). Nie stwierdzono związku pomiędzy decyzją o amniopunkcji a wykształceniem wyższym i zawodowym. Niewystarczająca liczebność grupy nie pozwoliła na ocenę związku decyzji z wykształceniem podstawowym.

Nie stwierdzono związku między wykształceniem a skierowaniem pacjentki na badanie USG prenatalne II trymestru ani skierowaniem na testy biochemiczne.

4,9% pacjentek z wykształceniem wyższym (n=204) korzystało z Programu Prenatalnego po raz drugi. Wśród pozostałych pacjentek (n=205) wszystkie pacjentki korzystały z Programu jeden raz.

7.4.4. Partnerzy pacjentek

Wiek pacjentek był dodatnio skorelowany z wiekiem ich partnerów. Starsze pacjentki miały istotnie starszych partnerów ($R_{\text{Spearmana}} = 0,72$, $p < 0,01$, $n = 901$). Mediana wieku partnerów pacjentek (n=901) pochodzących z miast była istotnie niższa (36 vs 38 lat, $p = 0,03$) w porównaniu do pacjentek pochodzących ze wsi – 38 lat (Tab. 19) Powyższą różnicę zaobserwowano również dla pacjentek włączonych do programu wyłącznie z powodu wieku ($p = 0,001$, $n = 477$).

<i>Miejsce zamieszkania</i>	<i>Mediana</i>	<i>Zakres</i>	<i>IQR</i>
Miasto	36	18 – 82	32 – 40
Wieś	38	21 – 56	32 – 43

Tab. 19. Mediana wieku partnerów pacjentek pochodzących z miast i wsi.

Pacjentki częściej miały partnerów z analogicznym stopniem wykształcenia ($p < 0,001$). Partnerzy z wykształceniem wyższym rzadziej palili papierosy ($p = 0,001$, OR: 1.42-4.27, $n = 402$), nie stwierdzono zaś związku pomiędzy paleniem przez partnera papierosów a pozostałymi stopniami wykształcenia. Pacjentki palące papierosy częściej miały palących partnerów ($p < 0,0001$, OR: 3,63-15,98, $n = 497$). Palenie papierosów nie różnicowało wieku partnerów ($n = 496$).

7.4.5. Obciążenia medyczne oraz dane dotyczące poprzednich ciąży i sfery prokreacji

Nie stwierdzono związku pomiędzy obciążeniem pacjentki utratami ciąży a korzystaniem z programu badań prenatalnych po raz pierwszy lub kolejny, wielkością miejsca zamieszkania, miejscem zamieszkania miasto/wieś, wykształceniem, posiadaniem wykształcenie wyższego, wykonywaniem pracy zawodowej, obciążeniem chorobami przewlekłymi, niedoczynnością tarczycy, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, depresją, wadami wrodzonymi, jak również stosowaniem leków na stałe, ryzykiem konfliktu serologicznego oraz obciążeniem rodzinnym chorobami i wadami wrodzonymi dotyczącymi członków rodziny innych niż partner lub dziecko.

Pacjentki bez obciążeń utratami ciąży istotnie częściej były matkami (95,8% vs. 74,5%; $p < 0,0001$, OR: 4,75- 12,62, $n=848$). Nie stwierdzono związku pomiędzy obciążeniem utratami ciąży a obciążeniem zgonami dzieci, nieprawidłowościami dotyczącymi stanu zdrowia dzieci, przebyciem terminacji ciąży, porodów przedwczesnych, obciążeniem niską masą urodzeniową dziecka, nadmierną masą urodzeniową dziecka oraz cięciami cesarskimi. Pacjentki, które przeżyły utraty ciąży, istotnie częściej zgłaszały trudności z zajściem w ciążę (9,5% vs. 2,7%; $p=0,002$, OR: 1,54-9,18, $n=444$). Pacjentki te również istotnie częściej zgłaszały plamienia/krwawienia w obecnej ciąży (21,6% vs. 14,9%; $p=0,03$, OR: 1,06-2,34, $n=725$). Nie stwierdzono związku pomiędzy obciążeniem poronieniami a zajściem w obecną ciążę na drodze zapłodnienia *in vitro*, regularnością miesiączkowania, wiekiem pierwszej miesiączki oraz stosowaniem antykoncepcji.

Nie stwierdzono związku pomiędzy obciążeniem utratami ciąży a chorobami i dolegliwościami w obecnej ciąży, w tym chorobami zakaźnymi i chorobami lub dolegliwościami innymi niż infekcje oraz plamienia/krwawienia, narażeniem w obecnej ciąży na czynniki szkodliwe, stosowaniem w obecnej ciąży leków, w tym leków z grup C, D i X, paleniem papierosów,

przyjmowaniem kwasu foliowego, narażeniem na promieniowanie RTG, związki chemiczne i inne czynniki szkodliwe.

Nie stwierdzono związku pomiędzy obciążeniem utratami ciąży a włączeniem pacjentki do programu z powodu wieku od 35 roku życia, urodzenia dziecka z aberracją chromosomową oraz nieprawidłowych wyników badania USG prenatalnego lub testów biochemicznych.

Wśród pacjentek skierowanych z innych powodów niż translokacja ($n=856$) obciążenie utratami ciąży dotyczyło 32,1% kobiet, natomiast wszystkie siedem pacjentek skierowanych z powodu translokacji miało w wywiadzie utraty ciąży. Pacjentki skierowane z powodu podwyższonego ryzyka choroby jednogenowej istotnie rzadziej obciążone były utratami ciąży (12,8% vs. 33,8%; $p=0.003$, OR: 1,46- 8,33, $n=863$).

Nie stwierdzono związku z obciążeniem utratami ciąży a wskazaniem do włączenia do programu, jaki stanowiło podwyższone ryzyko choroby wieloczynnikowej płodu, w tym wady układu nerwowego, innych wad strukturalnych i pozostałych chorób wieloczynnikowych.

Zgonami dzieci częściej były obciążone pacjentki skierowane z powodu urodzenia dziecka z aberracją chromosomową/stwierdzenia aberracji płodu w poprzedniej ciąży ($p=0,007$, OR: 1,56-8,95, $n=846$) oraz pacjentki skierowane z powodu podwyższonego ryzyka choroby jednogenowej lub wieloczynnikowej płodu ($p<0,001$, OR: 2,03-6,53).

7.4.6. Przebieg obecnej ciąży

Papierosy w ciąży paliło 4,3% pacjentek z wykształceniem wyższym ($n=185$), 2,9% pacjentek z wykształceniem średnim ($n=69$), 15,6% pacjentek z wykształceniem zawodowym ($n=90$) i 4,6% pacjentek z wykształceniem podstawowym ($n=22$). Papierosy w ciąży częściej paliły pacjentki z wykształceniem zawodowym ($p=0,0002$, OR: 1,94-10,18, $n=366$). Pacjentki palące papierosy istotnie częściej miały nieprawidłowe, obniżone poziomy AFP w płynie owodniowym (35,0% vs. 5,8%; $p=0,001$, $n=228$). Stwierdzono związek pomiędzy paleniem w

obecnej ciąży a medianą masy urodzeniowej dzieci pacjentki z wcześniejszych ciąż. W grupie pacjentek palących mediany masy urodzeniowej dzieci były istotnie niższe ($p=0,04$, $n=191$). Pacjentki palące papierosy istotnie częściej miały partnerów również palących papierosy ($p<0,0001$, $n=497$). Pacjentki, które nie paliły papierosów, częściej przyjmowały kwas foliowy ($p=0,0002$, OR: 1,78-7,58, $n=471$).

Kwas foliowy przyjmowało 89,73% pacjentek z wykształceniem wyższym ($n=185$), 83,1% pacjentek z wykształceniem średnim ($n=71$), 72,5% pacjentek z wykształceniem zawodowym ($n=91$) i 86,4% pacjentek z wykształceniem podstawowym ($n=22$). Różnice pomiędzy podgrupami były istotne statystycznie ($p=0,004$). Kwas foliowy istotnie częściej przyjmowały pacjentki z wykształceniem wyższym ($p=0,003$, OR: 1,35-4,38, $n=369$), a rzadziej pacjentki z wykształceniem zawodowym ($p=0,0006$, OR: 0,20-0,66, $n=369$). Nie stwierdzono związku pomiędzy przyjmowaniem kwasu foliowego a wykształceniem średnim i podstawowym.

Leki szkodliwe dla płodu (grupy C, D i X) częściej stosowały pacjentki obciążone chorobami przewlekłymi ($p<0,0001$, OR: 4,48-18,2, $n=545$), w tym depresją ($p=0,0001$, OR: 5,8-484,6, $n=545$) nadciśnieniem tętniczym ($p=0,003$, OR: 2,36-23,27, $n=545$) i astmą ($p=0,02$, OR: 1,53-26,46, $n=545$), jak również pacjentki obciążone chorobami w obecnej ciąży ($p<0,0001$, OR: 4,13-19,15, $n=545$), w tym chorobami zakaźnymi ($p=0,004$, OR: 1,50-6,70, $n=545$).

Pacjentki z prawidłowym poziomem zleconego badania AFP w płynie owodniowym częściej były skierowane do Programu ze względu na wiek ($p=0,02$, OR: 1,18-5,89, $n=256$). Pacjentki z nieprawidłowym wynikiem zleconego poziomu AFP częściej były włączone do Programu z powodu nieprawidłowego wyniku badania USG płodu i/lub testów biochemicznych ($p=0,003$, OR: 1,44-7,12, $n=256$).

Wynik badania kariotypu płodu miał związek z włączeniem pacjentki do programu ze względu na nieprawidłowy wynik badania USG prenatalnego. U pacjentek skierowanych ze względu na

nieprawidłowy wynik badania USG prenatalnego i/lub testów biochemicznych częściej stwierdzano nieprawidłowe wyniki badania kariotypu płodu ($p < 0,0001$, OR: 1,80-5,59, $n=684$). Zależność tę potwierdzono dla pacjentek skierowanych z powodu nieprawidłowego badania USG prenatalnego ($p < 0,0001$, OR: 3,00-9,83, $n=684$), natomiast nie potwierdzono jej dla pacjentek skierowanych z powodu nieprawidłowego wyniku badania biochemicznego. U pacjentek z małowodziem kariotyp płodu częściej był nieprawidłowy ($p=0,004$, OR: 3,10-117,82, $n=541$).

7.4.7. Stopień zaawansowania ciąży w momencie włączenia do Programu Prenatalnego

Mediana tygodnia ciąży, w którym pacjentka zgłosiła się do poradni genetycznej wyniosła 14 tydzień ($n=1173$, IQR: 12-15). Pacjentka, która zgłosiła się najwcześniej, była w 4 tygodniu ciąży, natomiast najwyższy wiek ciążowy wyniósł 37 tydzień.

Stwierdzono ujemną korelację pomiędzy wiekiem pacjentki a tygodniem ciąży, w którym pacjentka zgłosiła się do poradni. Pacjentki starsze zgłaszały się do poradni nieco wcześniej (R Spearmana=-0,10, $p=0,0004$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem tygodnia ciąży, w którym włączono pacjentkę do Programu pomiędzy pacjentkami mieszkającymi w miastach a mieszkającymi na wsi oraz pomiędzy pacjentkami z dużych, średnich i małych miast oraz wsi. Powyższych różnic nie stwierdzono również dla podgrupy pacjentek skierowanych do Programu wyłącznie z powodu wieku.

Pacjentki z wykształceniem wyższym istotnie częściej zgłaszały się do poradni wcześniej niż pozostałe pacjentki (test U Manna-Whitneya z poprawką na ciągłość; $p=0,0023$; $n=399$).

Wykonywanie pracy zawodowej nie różnicowało tygodnia ciąży, w którym pacjentka zgłosiła się do programu. Różnic tych nie stwierdzono również w podgrupie pacjentek skierowanych do Programu wyłącznie ze względu na wiek.

Wcześniej do poradni genetycznej zgłaszały się pacjentki, które korzystały z programu Badań Prenatalnych po raz drugi ($p=0,001$).

Tygodnia ciąży, w którym pacjentka zgłosiła się do poradni, nie różnicowało obciążenie chorobami przewlekłymi, w tym nadciśnieniem tętniczym, niedoczynnością tarczycy, cukrzycą, chorobami innymi niż wyżej wymienione, astmą, depresją i padaczką, jak również obciążeniem wadami wrodzonymi i przyjmowaniem leków na stałe. Wcześniej zaś zgłaszały się pacjentki z obciążeniami rodzinnymi dotyczącymi członków rodziny innych niż dziecko i partner ($p=0,005$).

Tygodnia ciąży nie różnicował fakt bycia w pierwszej ciąży, bycia matką i obciążenie utratami ciąż, porodami przedwczesnymi i po terminie oraz nadmierną masą urodzeniową dziecka. Wcześniej zgłaszały się pacjentki z terminacjami ciąż w wywiadzie ($p=0,004$), pacjentki obciążone zgonami dzieci ($p=0,04$), niską masą urodzeniową dziecka ($p=0,01$) i nieprawidłowościami dotyczącymi stanu zdrowia dzieci po urodzeniu ($p=0,01$). Wśród pacjentek skierowanych do Programu z powodu wieku wcześniej zgłaszały się pacjentki, które były w pierwszej ciąży ($p=0,03$), pacjentki, które nie były matkami ($p=0,02$), natomiast w tej podgrupie nie stwierdzono różnic odnośnie utrat ciąż, terminacji ciąż, zgonów dzieci, niskiej masy urodzeniowej dziecka i nieprawidłowości dotyczących stanu zdrowia dzieci po urodzeniu.

Tygodnia ciąży nie różnicowały przybycie chorób w obecnej ciąży, w tym chorób zakaźnych, plamień/krwawień oraz innych chorób, przyjmowanie leków w ciąży, w tym leków z grup C, D i X, narażenie na czynniki szkodliwe, w tym promieniowanie RTG, związki chemiczne i inne czynniki szkodliwe oraz palenie papierosów. Pacjentki, które przyjmowały kwas foliowy, zgłaszały się do poradni istotnie wcześniej ($p=0,01$). Różnicę tę stwierdzono również wśród pacjentek skierowanych do Programu wyłącznie ze względu na wiek ($p=0,01$).

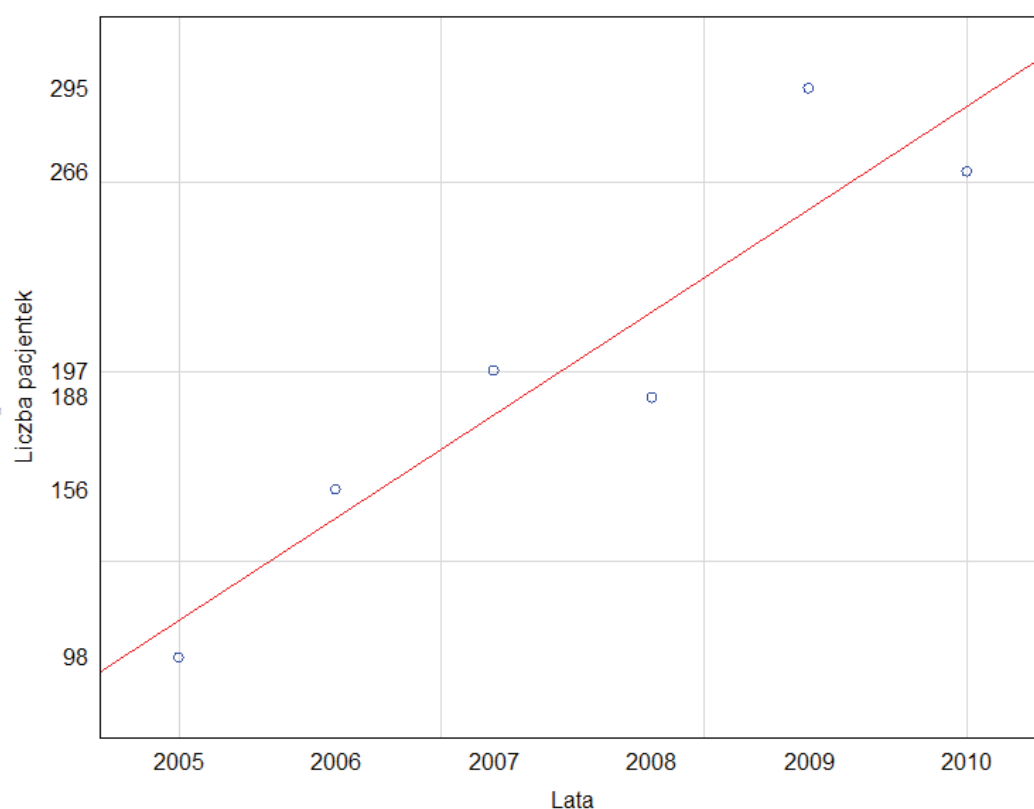
Tygodnia ciąży nie różnicowały regularność miesiączkowania, stosowanie antykoncepcji oraz trudności z zajściem w ciążę.

Pacjentki skierowane do Programu z powodu wieku zgłaszały się do poradni później ($p < 0,001$). Istotnie wcześniej zgłaszały się pacjentki skierowane z powodu urodzenia dziecka z aberracją ($p < 0,001$), nosicielstwa translokacji u pacjentki lub jej partnera ($p = 0,004$), nieprawidłowych wyników badania USG prenatalnego i/lub testów przesiewowych ($p < 0,001$), podwyższonego ryzyka choroby jednogenowej i/lub wieloczynnikowej płodu ($p = 0,0002$), w tym podwyższonego ryzyka choroby wieloczynnikowej ($p = 0,003$), w tym wady OUN ($p = 0,009$). Nie stwierdzono różnic pomiędzy pacjentkami włączonymi z powodu wskazań określonych jako „inne” a grupą pozostałych pacjentek, jak również pomiędzy pacjentkami włączonymi z powodu podwyższonego ryzyka wady strukturalnej płodu innej niż wada OUN oraz włączonymi z powodu podwyższonego ryzyka choroby jednogenowej płodu a pozostałymi pacjentkami

Pacjentki, które zdecydowały się na badanie diagnostyczne, zgłaszały się do poradni później ($p = 0,0018$). Różnicę tę stwierdzono również dla pacjentek skierowanych do programu wyłącznie z powodu wieku ($p = 0,01$).

7.5. Trendy na przestrzeni czasu trwania badania

Liczba wybranych losowo pacjentek objętych programem badań prenatalnych w roku 2005 wyniosła 98, natomiast w roku 2010 – 266. W analizowanym okresie czasu zaobserwowano wzrost rocznej liczby pacjentek korzystających z programu ($R_{\text{Spearmana}}=0,89$, $p=0,02$). [Ryc. 4]



Ryc. 4. Liczba wybranych losowo pacjentek Programu w kolejnych latach jego realizacji.

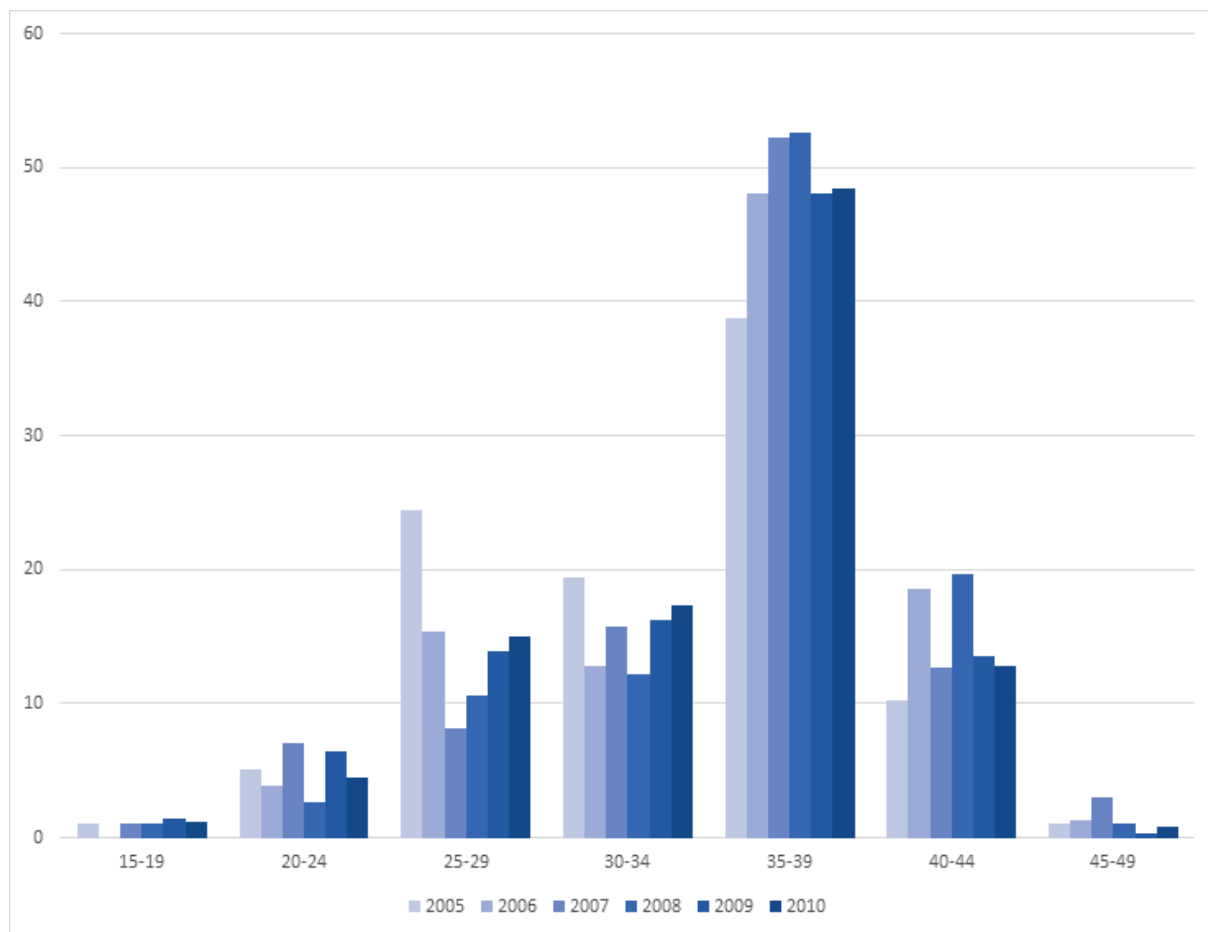
W trakcie realizacji Programu mediana wieku analizowanych pacjentek [Tab. 20] obliczona dla kolejnych lat jego realizacji nie była skorelowana z rokiem kalendarzowym.

Rok wizyty	Mediana wieku	n
2005	34,32	98
2006	35,76	156
2007	36,07	197
2008	36,35	188
2009	35,70	295
2010	35,57	266

Tab. 20. Mediana wieku analizowanych pacjentek Programu na przestrzeni lat.

W pierwszym roku realizacji Programu wśród wskazań do włączenia dominowały wskazania medyczne, natomiast w kolejnych latach, w odpowiedzi na rozpropagowanie informacji o Programie i jego kryteriach wśród lekarzy i pacjentek, zaczęło dominować wskazanie związane z wiekiem. Na przestrzeni lat odnotowano spadek liczby pacjentek z grupy wiekowej o największej dietyności (25-29 lat) oraz wzrost liczby pacjentek w wieku 35-39 lat, podczas gdy liczba pacjentek z pozostałych grup wiekowych pozostawał na tym samym poziomie. W pierwszym roku realizacji Programu pacjentek w wieku poniżej 35 roku życia było 50%, w kolejnych latach odsetek ten ustalił się na poziomie około 1/3 i pozostał stały do końca badania.

[Ryc. 5]



Ryc. 5. Struktura wieku badanych pacjentek Programu na przestrzeni lat.

7.6. Analiza decyzji pacjentek odnośnie skorzystania z badań diagnostycznych

W grupie 989 pacjentek mających wskazania do badania inwazyjnego i możliwość podjęcia decyzji odnośnie skorzystania z badań diagnostycznych w trakcie wizyty w poradni genetycznej nie wykazano związku pomiędzy rodzajem podjętej decyzji a wiekiem pacjentki. Nie stwierdzono związku pomiędzy decyzją a korzystaniem przez pacjentkę z programu Badań Prenatalnych po raz pierwszy lub kolejny.

W grupie pacjentek pochodzących z miast na badanie diagnostyczne zdecydowało się 72,8% kobiet (n=739), natomiast w grupie pacjentek ze wsi – 67,6% (n=250). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości zgód i odmów pomiędzy obiema analizowanymi grupami. Wśród pacjentek z dużych miast odsetek zgód wyniósł 73,0% (n=471), średnich miast – 73,9% (n=218), małych miast – 66,0% (n=50), a wsi – 67,6% (n=250). W grupie pacjentek skierowanych wyłącznie z powodu wieku nie stwierdzono związku pomiędzy wielkością miejsca zamieszkania a decyzją odnośnie badań diagnostycznych.

Wykazano związek pomiędzy decyzją odnośnie badania diagnostycznego a oszacowanym wykształceniem pacjentki ($p=0,04$, $n=397$). Odsetek odmów wśród pacjentek z wykształceniem wyższym wyniósł 5,5%, średnim – 14,1%, zawodowym – 6,3%, a podstawowym – 0,0%. Decyzję odmowną istotnie częściej podejmowały pacjentki z wykształceniem średnim ($p=0,01$, OR: 1,31-6,51). W teście dokładnym Fishera nie stwierdzono związku pomiędzy decyzją a wykonywaniem lub niewykonywaniem pracy zawodowej ($n=460$).

Nie stwierdzono związku pomiędzy decyzją pacjentki a wiekiem partnera, posiadaniem przez partnera wykształcenie wyższego, narażeniem partnera na czynniki szkodliwe, paleniem przez partnera papierosów lub chorobami przewlekłymi partnera.

Nie stwierdzono związku pomiędzy decyzją a obciążeniem pacjentki chorobami przewlekłymi oraz stosowaniem leków na stałe. Odsetek zgód na badania diagnostyczne był istotnie wyższy

w grupie pacjentek z obciążeniami rodzinnymi dotyczącymi innych członków rodziny niż dzieci lub partner w porównaniu do pacjentek bez wyżej wymienionych obciążeń: 82,2% (n=202) vs. 74,5% (n=701); (p=0,02, OR: 1,06-2,34).

Nie wykazano powiązania pomiędzy decyzją poddania się amniopunkcji a faktem bycia w pierwszej ciąży, byciem matką, obciążeniem utratami ciąży, zgonami dzieci, nieprawidłowościami dotyczącymi stanu zdrowia dzieci pacjentek, liczbą przebytych ciąż, posiadanych dzieci, przebytych utrat ciąży i zgonów dzieci. Test dokładny Fishera nie wykazał związku pomiędzy decyzją a przebyciem terminacji ciąż, porodów przedwczesnych i nadmierną masą urodzeniową dziecka w wywiadzie.

W grupie pacjentek, które przebyły co najmniej jeden poród i dla których uzyskano informację na temat przebycia cięć cesarskich, zaobserwowano tendencję do częstszych odmów wśród pacjentek, które przebyły cięcia cesarskie (p=0,054).

Stwierdzono związek pomiędzy decyzją odnośnie badań diagnostycznych a trudnościami z zajściem w ciążę. Pacjentki, które zgłosiły trudności z zajściem w ciążę, istotnie częściej odmawiały skorzystania z badań inwazyjnych (n=558, p=0,04). Nie stwierdzono związku pomiędzy decyzją a zajściem w ciążę na drodze zapłodnienia *in vitro*.

Nie wykazano związku pomiędzy decyzją a przebyciem chorób w obecnej ciąży, w tym chorób zakaźnych i chorób innych niż infekcje oraz plamienia/krwawienia. Wśród pacjentek z plamieniami/krwawieniami w obecnej ciąży odsetek odmów był istotnie wyższy w porównaniu do pacjentek bez plamień/krwawień: 23,6% (n=144) vs. 16,7% (n=695); (p=0,05, OR: 1,00-2,38).

Stwierdzono związek pomiędzy decyzją o skorzystaniu z badań inwazyjnych a narażeniem pacjentki w obecnej ciąży na czynniki szkodliwe (n=528, p=0,02), stosowaniem leków w ciąży (n=540, p=0,00), w tym stosowaniem w ciąży leków z grup C, D i X (n=529, p=0,03). Pacjentki

z wyżej wymienionymi obciążeniami częściej odmawiały skorzystania z badań inwazyjnych, Nie stwierdzono związku decyzji z narażeniem na promieniowanie rentgenowskie i paleniem papierosów. Nie wykazano związku pomiędzy decyzją a przyjmowaniem kwasu foliowego.

Stwierdzono związek pomiędzy podjętą decyzją a wskazaniem do włączenia do programu ze względu na wiek. Pacjentki włączone do programu ze względu na wiek istotnie częściej odmawiały skorzystania z badań inwazyjnych (32,7% vs. 15,5%; $p < 0,0001$, OR: 1,80-3,88, $n=989$). Podobne rezultaty uzyskano, porównując decyzje pacjentek skierowanych wyłącznie ze względu na wiek z pozostałymi pacjentkami (36,1% vs 17,2%; $p < 0,0001$).

Kolejnym kryterium, które różnicowało pacjentki pod względem odmów, było włączenie do programu z powodu urodzenia dziecka z aberracją. W tej podgrupie pacjentek odsetek odmów był istotnie niższy niż u pozostałych kobiet (12,8 vs. 29,2%; $n=989$, $p = 0,03$, OR: 1,08-7,23). Również nieprawidłowy wynik prenatalnego badania USG i/lub testów przesiewowych był istotną przesłanką do wykonania badań diagnostycznych (86,1% vs. 67,1%; $p < 0,0001$, OR: 1,94-4,34, $n=989$), przy czym silniejszy efekt obserwowano dla USG prenatalnego w porównaniu do nieprawidłowych wyników testów przesiewowych (OR=2,19-7,86 vs. OR=1,30-3,29). Nie stwierdzono związku między decyzją a włączeniem do Programu ze względu na translokację zrównoważoną u pacjentki lub jej partnera. W przypadku wskazania „podwyższone ryzyko choroby jednogenowej lub wieloczynnikowej płodu” stwierdzono tendencję na granicy istotności statystycznej do częstszego wyrażania zgody na badania diagnostyczne przez pacjentki z powyższym wskazaniem (80,2% vs. 70,5%; $p=0,053$, OR: 1,02-0,04, $n=989$). Pacjentki obciążone ryzykiem choroby wieloczynnikowej płodu zgadzały się na badania diagnostyczne istotnie częściej (83,6% vs. 70,5%; $p=0,03$; OR: 1,13-4,00, $n=989$). Nie stwierdzono zaś związku pomiędzy decyzją, a obciążeniem pacjentki podwyższonym ryzykiem wady OUN płodu, innych wad strukturalnych oraz choroby jednogenowej.

Spośród ogółu pacjentek programu wyodrębniono 750 pacjentek skierowanych do programu ze względu na wiek (ukończenie 35 lat w danym roku kalendarzowym), które miały możliwość podjęcia decyzji odnośnie badania diagnostycznego. Decyzje pacjentek, które w momencie włączenia do programu miały ukończony 35 roku życia nie różniły się od decyzji pacjentek, które nie ukończyły jeszcze 35 lat, a których urodziny przypadły w danym roku kalendarzowym. Pacjentki, których wiek rocznikowy wynosił co najmniej 36 lat częściej niż kobiety młodsze decydowały się na badania inwazyjne (69,4% vs. 57,9%; $p=0,01$, OR: 1,12-2,41, $n=750$). Decyzja odnośnie amniopunkcji nie różnicowała wieku urodzenia pierwszego dziecka.

Dodatkowym, przedstawionym poniżej, analizom poddano pacjentki skierowane do programu wyłącznie ze względu na wiek.

Pacjentki, które zdecydowały się na amniopunkcję, zgłaszały się do poradni wcześniej ($p=0,01$, $n=584$). Mediana tygodnia ciąży w momencie zgłoszenia się do poradni genetycznej w grupie pacjentek, które zdecydowały się na badanie, wyniosła inwazyjne wyniosła 13 (IQR: 12-15, zakres: 7-28, $n=372$), a w grupie pacjentek, które nie zdecydowały się na badanie – 13 (IQR: 12-14, zakres: 6-20, $n=212$).

Pod względem parametrów demograficznych nie stwierdzono związku pomiędzy decyzją a miejscem zamieszkania miasto/wieś oraz wielkością miejsca zamieszkania. Na badanie inwazyjne częściej decydowały się pacjentki z wykształceniem wyższym w porównaniu do reszty kobiet (93,1% vs. 88,2%; $p<0,0001$, OR: 41,57-240,47, $n=248$), natomiast pacjentki z wykształceniem średnim częściej odmawiały skorzystania z badania ($p=0,01$, OR=1,40-8,68, $n=248$). Wykształcenie zawodowe nie miało związku z decyzją.

Nie stwierdzono związku pomiędzy decyzją a faktem bycia w pierwszej ciąży, wywiadem obciążonym utratami ciąży, terminacjami ciąż i zgonami dzieci. Na badanie diagnostyczne

zdecydowało się 68,9% matek (n=425) i 61,3% kobiet bezdzietnych (n=131). Różnica ta nie była istotna statystycznie. Pacjentki, które zdecydowały się na amniopunkcję, miały istotnie więcej dzieci (p=0,02, n=553), nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami pod względem trudności z zajściem w ciążę, liczby przebytych ciąż, utrat ciąż, terminacji ciąży oraz zgonów dzieci. Pacjentki z krwawieniami w obecnej ciąży częściej odmawiały skorzystania z badania diagnostycznego (p=0,007, OR: 1,19-3,14, n=493). Nie stwierdzono związku między decyzją a chorobami w ciąży, w tym chorobami zakaźnymi.

Skorzystania z badania diagnostycznego istotnie częściej odmawiały pacjentki narażone w ciąży na czynniki szkodliwe (p=0,03, OR: 1,15-9,91), przyjmujące leki w ciąży (p=0,001, OR: 2,23-16,85, n=317), ale już nie pacjentki przyjmujące leki z grup C, D i X.

8. OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja

Jedyna obszerna analiza realizacji programu badań prenatalnych w Polsce została opublikowana przez zespół profesora Jacka Zaremby w roku 1986. Dotyczyła ona realizacji programu prenatalnego dla Warszawy i ówczesnego województwa stołecznego w latach osiemdziesiątych. Badania te były realizowane kiedy nie były jeszcze dostępne testy przesiewowe. [Zaremba 1986] Niniejsza praca przedstawia oryginalne, nie opublikowane wcześniej dane dotyczące ciężarnych kobiet objętych Programem Prenatalnym realizowanym na Pomorzu w latach 2005-2010. Dla województwa pomorskiego jak dotąd jedyną, wybiórczą analizę niektórych czynników demograficznych oraz medycznych przeprowadzono na podstawie danych o 783 kobietach, u których w okresie od lutego 1996 roku do grudnia 2003 wykonano amniopunkcję w Klinice Położnictwa AM w Gdańsku. [Ciach 2006] Dwie kolejne prace z ośrodków dolnośląskiego, zachodniopomorskiego i kujawsko-pomorskiego nie analizowały czynników medycznych innych niż ujęte w przyjętych wskazaniach, czynników demograficznych lub społecznych, a jedynie oceniały częstość i rodzaj stwierdzanych nieprawidłowości kariotypu oraz bezpieczeństwo zabiegu [Piotrkowski 2007, Kowalczyk 2011].

8.1. Ograniczenia wynikające z zastosowanej metodologii

Na wstępie omówienia uzyskanych w pracy wyników należy zaznaczyć kilka istotnych jej ograniczeń wynikających z zastosowanej metodologii. Ograniczenie badania stanowi jego w dużej mierze ankietowy charakter oraz niepełna współpraca pacjentek związana z niewypełnieniem całości lub części ankiety, jak również niemożność weryfikacji prawdziwości większości udzielonych przez pacjentkę informacji. Dane z wywiadu położniczego dostępne były jedynie dla wyselekcjonowanej grupy pacjentek, które zdecydowały się na amniopunkcję. Badanie objęło wyłącznie pacjentki, które skorzystały z Programu Prenatalnego realizowanego przez Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, z pominięciem pacjentek, które mogły korzystać z

Programu w innych ośrodkach, w tym innych województwach lub z badań poza refundacją NFZ.

8.2. Ocena reprezentatywności badanej grupy

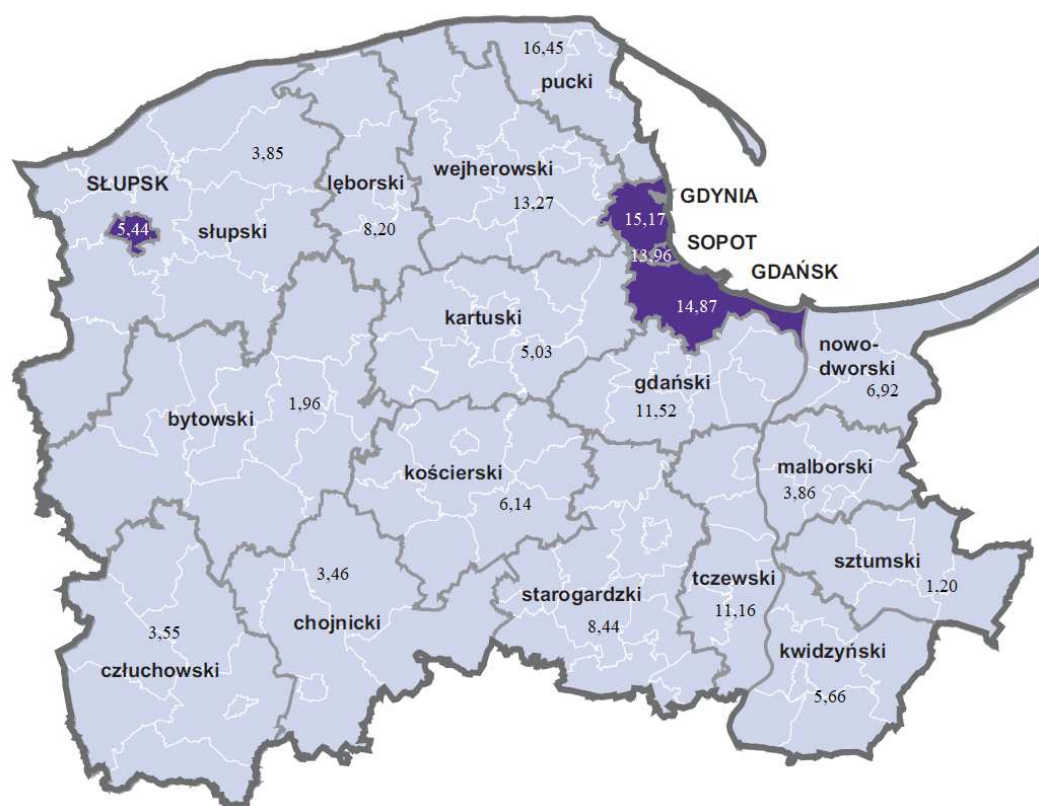
Miejsce zamieszkania

Wcześniejsze prace wskazywały na istotnie częstsze objęcie Programem pacjentek mieszkających w ośrodkach miejskich niż na wsi. W latach osiemdziesiątych spośród ciężarnych objętych programem badań prenatalnym w miastach mieszkało 92,7% ankietowanych, w tym 75,7% kobiet mieszkało w Warszawie, a mieszkanki wsi stanowiły 7,3% [Zaremba 1996]. W grupie z lat 1996-2003 w miastach mieszkało blisko 86% pacjentek, u których wykonano amniopunkcję [Ciach 2006].

Analiza pacjentek objętych niniejszym badaniem pochodzących z województwa pomorskiego pod względem miejsca zameldowania wykazała nierówności w reprezentacji poszczególnych powiatów. W analizie wykorzystano dane GUS dotyczące liczby kobiet w wieku rozrodczym (16-49 lat) zamieszkujących dany powiat w roku 2005 i 2010 [6,7]. W celu obliczenia przybliżonego odsetka kobiet w wieku rozrodczym objętych rocznie Programem realizowanym przez Poradnię Genetyczną UCK wykorzystano interpolację danych na przybliżoną całkowitą liczbę pacjentek oraz współczynnik 2,33 wynikający z losowego wyboru do analiz 1164 pacjentek z województwa pomorskiego z łącznej liczby około 2800. [Tab. 21]

Poza spodziewaną wysoką na tle pozostałych powiatów reprezentacją pacjentek z Gdańska, Gdyni i Sopotu uwagę zwraca również wysoka reprezentacja powiatów puckiego i wejherowskiego, a w dalszej kolejności gdańskiego i tczewskiego (powiaty przyległe i/lub dobrze skomunikowane z Trójmiastem). Niedoreprezentowane pozostały powiaty oddalone od Trójmiasta terytorialnie, w tym miasto Słupsk, przy najniższych wskaźnikach reprezentacji dla

powiatów peryferyjnych: sztumskiego i bytowskiego, a następnie chojnickiego i człuchowskiego. [Ryc. 6]



Ryc. 6. Udział pacjentek z poszczególnych powiatów w realizacji Programu Prenatalnego (C x 100, graficzna reprezentacja danych z Tab. 21, schemat województwa pomorskiego zaadaptowany z publikacji GUS). [8]

Legenda: Ciemnym kolorem zaznaczono miasta na prawach powiatu.

Powyższe dane wskazują na nadreprezentację kobiet pochodzących z Trójmiasta wśród pacjentek Programu na tle pozostałych regionów województwa, przy czym nadreprezentacja ta była najwyższa w grupie pacjentek w wieku 30-39 lat, a następnie 40-49 lat [Tab. 22]. Uwagę zwraca stosunkowo niska reprezentacja powiatu kartuskiego mimo jego bliskiego położenia w stosunku do Gdańska. W roku 2010 urodzenia żywe w powiecie kartuskim stanowiły 6,9% żywych urodzeń we wszystkich powiatach przy wyższych odsetkach odnotowanych jedynie dla

Gdańska, Gdyni i powiatu wejherowskiego, a przyrost naturalny w powiecie kartuskim był najwyższy w województwie (9,2 na 1000 ludności). [7] W 2010 roku powiat kartuski był jednocześnie powiatem o najniższej łącznej liczbie zakładów opieki zdrowotnej i praktyk

<i>Powiat</i>	<i>Liczba przeanalizowanych pacjentek Programu Prenatalnego w latach 2005-2010 (A, n=1164)</i>	<i>Średnia liczby kobiet w wieku 16-49 obliczona na podstawie danych GUS z lat 2005 i 2010 (B)</i>	<i>Przybliżony odsetek kobiet w wieku rozrodczym objętych Programem w ciągu roku $\{(A \times 2,33)/B\} \times 100\%$ (C)</i>
m. Gdańsk	360	112 831	0,1487
m. Gdynia	197	60 520	0,1517
wejherowski	138	48 450	0,1327
pucki	68	19 263	0,1645
gdański	59	23 866	0,1152
starogardzki	49	27 050	0,0844
tczewski	47	19 631	0,1116
kartuski	31	28 739	0,0503
łęborski	28	15 904	0,0820
m. Słupsk	27	23 135	0,0544
m. Sopot	27	9 011	0,1396
kwidzyński	25	20 593	0,0566
kościerski	22	16 697	0,0614
słupski	19	23 019	0,0385
chojnicki	17	22 880	0,0346
nowodworski	13	8 753	0,0692
malborski	13	15 710	0,0386
człuchowski	11	14 153	0,0355
bytowski	8	18 982	0,0196
sztumski	5	19 443	0,0120

Tab. 21. Analiza udziału w Programie Prenatalnych kobiet pochodzących z poszczególnych powiatów. [6,7]

	2005 [6]	2010 [7]	Ciężarne objęte badaniem	OR; p
<i>16-29 lat</i>	33,0%	29,7%	41,9%	1,00-1,61; p=0,059 (2005) 1,11-1,79; p<0,01(2010)
<i>30-39 lat</i>	35,2%	36,3%	53,9%	1,32-1,69; p<0,001 (2005) 1,36-1,73; p<0,001 (2010)
<i>40-49 lat</i>	33,0%	31,6%	45,3%	1,09-1,84; p=0,01 (2005) 1,04-1,76; p=0,03 (2010)
<i>Razem (16-49 lat)</i>	33,6%	30,3%	50,2%	1,34-1,63, p<0,001 (2005) 1,40-1,71; p<0,001 (2010)

Tab. 22. Procentowy udział mieszanek Trójmiasta wśród kobiet zamieszkujących województwo pomorskie w roku 2005 [6], 2010 [7] oraz wśród ciężarnych z woj. pomorskiego objętych Programem Badań Prenatalnych w latach 2005-2010.

lekarskich realizujących ambulatoryjną opiekę zdrowotną w przeliczeniu na liczbę ludności (0,30), co mogło przyczynić się do trudności pacjentek w uzyskaniu skierowania do Poradni Genetycznej.

Z drugiej strony należy również podkreślić stosunkowo niską reprezentację jedyne poza Trójmiastem powiatu miejskiego: miasta Słupsk, oddalonego ok. 125 km od Gdańska. Słupsk nie jest zbyt dobrze skomunikowany z Gdańskiem, co może stanowić istotną przeszkodę w dotarciu pacjentek do Poradni Prenatalnej. Niemniej jednak wśród pacjentek Programu z województwa pomorskiego 75,4% stanowiły mieszkanki miast. W roku 2005 w województwie pomorskim w miastach mieszkało 67,3% mieszkańców, a w roku 2010 – 66,0%. [9, 10] Wśród pacjentek Programu niedoreprezentowane pozostawały mieszkanki wsi, co odzwierciedla np. sytuacja wspomnianego powyżej powiatu kartuskiego, będącego powiatem z najniższym odsetkiem ludności miejskiej (20,9% w roku 2002 i 18% w roku 2011) w porównaniu z pozostałymi powiatami województwa pomorskiego. Opisane zjawisko może być wyrazem wykluczenia komunikacyjnego mieszanek wsi i miejscowości oddalonych od Trójmiasta, należy jednak wspomnieć o ograniczeniu stosowanej metodologii. W niniejszym badaniu miejsce zamieszkania pacjentki określono na podstawie miejscowości zameldowania, która nie zawsze odpowiada faktycznemu miejscu zamieszkania.

Wykształcenie

W niniejszym badaniu wykształcenie oszacowano na podstawie informacji o wykonywanym zawodzie (ankieta nie zawierała pytania o wykształcenie, które należałoby dodać w ankiecie dostosowanej do wykorzystania w analogicznych badaniach w przyszłości). Wiązało się to z niemożnością jego określenia na podstawie części udzielonych odpowiedzi (np. odpowiedź „działalność gospodarcza”, „nie pracuję”). Ponadto, odpowiedzi na pytanie o stopień wykształcenia / wykonywany zawód udzieliła jedynie jedna trzecia badanej grupy, w tym jedynie 4% pacjentek, które nie miały wskazań do badania diagnostycznego, 10% pacjentek,

które zrezygnowały z badań diagnostycznych i 52% pacjentek które się na nie zdecydowały. W pierwotnym założeniu ankieta traktowana była głównie jako narzędzie służące zebraniu wywiadu przed planowanym badaniem w oparciu o procedury inwazyjne.

Wykształcenie wyższe przypisano 49,9% pacjentek, spośród 409 które odpowiedziały na pytanie o wykonywany zawód w sposób umożliwiający oszacowanie ich wykształcenia, w tym u 50,5% pacjentek z województwa pomorskiego. W roku 2002 w województwie pomorskim wykształcenie wyższe posiadało 10,9% mieszkańców w wieku 13 lat i więcej, a w roku 2011 – 17,6%. [11] Według danych GUS w 2009 r. w porównaniu z początkiem lat dziewięćdziesiątych odsetek matek z wykształceniem wyższym wzrósł prawie sześciokrotnie – z 6 do 34% (w 2000 r. wynosił 19%). [12] Dane uzyskane dla pacjentek Programu wskazywać mogą na nadreprezentację kobiet z wykształceniem wyższym, aczkolwiek nie można wykluczyć możliwości częstszego wypełniania ankiety i/lub udzielania odpowiedzi na pytanie o wykonywany zawód przez pacjentki z wykształceniem wyższym. W przeprowadzonych na świecie badania wykazano związek pomiędzy wyższym poziomem wykształcenia a pozytywnym podejściem kobiet do badań prenatalnych. [Kosec 2013, Abdo 2018]

Wykształcenie wyższe przypisano 53,4% mieszkank województwa pomorskiego z miast i 37,8% ze wsi objętych opieką Programu Prenatalnego. W roku 2011 w województwie pomorskim wykształcenie wyższe posiadało 22,3% kobiet z miast i 11,6% kobiet ze wsi (dane dla ludności w wieku 13 lat i więcej). Różnice w poziomie wykształcenia pomiędzy kobietami z miast i wsi wśród pacjentek Programu pozostały zauważalne, aczkolwiek były one znacząco niższe w porównaniu z danymi populacyjnymi, co wskazywać może na silniejsze niedoreprezentowanie w Programie pacjentek ze wsi bez wykształcenia wyższego w porównaniu z pacjentkami bez wykształcenia wyższego pochodzącymi z miast. Wykonywanie przez pacjentkę Programu pracy zawodowej, możliwe do oceny w grupie 476 pacjentek, dotyczyło 85,9% kobiet, w tym 86,4% pacjentek w grupie mieszkank województwa

pomorskiego (n=456). W roku 2010 w województwie pomorskim wskaźnik zatrudnienia w grupie wiekowej 25-34 lata wynosił 75,3%, a w grupie wiekowej 35-44 lat 78,4%. [5] Wysoki odsetek kobiet pracujących tłumaczyć może nadreprezentacja kobiet z wykształceniem wyższym pochodzących z miast, przy czym uzyskanie informacji na pytanie o wykonywany zawód zależało od chęci pacjentki udzielenia odpowiedzi na pytanie, co również mogło wpłynąć na otrzymane wyniki.

Na przestrzeni 25 lat nadreprezentację pacjentek z wykształceniem wyższym się zmniejszyły, aczkolwiek nadal pozostały zauważalne. W badaniu grupy warszawskiej z lat osiemdziesiątych wykształcenie wyższe zadeklarowało 37,8% pacjentek, a niepełne wyższe i średnie – 25,0% przy wartościach populacyjnych 4,6% i 25,0%. Ponadto pracę zarobkową zadeklarowało 63,0% kobiet (n=397) [Zaremba 1986].

8.3. Charakterystyka kliniczna pacjentek Programu Badań Prenatalnych na tle danych populacyjnych

Analogicznie do danych demograficznych, uzyskane dla pacjentek objętych Programem dane medyczne odniesiono do danych populacyjnych stwierdzając istotne różnice w zakresie wielu parametrów dotyczących zwłaszcza sfery prokreacji.

Wśród pacjentek, które przybyły co najmniej jeden poród i udzieliły informacji na temat zgonów dzieci, ich odsetek wyniósł 6,3%, co drastycznie odbiega od danych populacyjnych. W roku 2010 współczynnik wyrażający liczbę zgonów niemowląt na 1000 urodzeń żywych wyniósł 4,9‰, współczynnik umieralności okołoporodowej (urodzenia martwe i zgony niemowląt w wieku 0-6 dni na 1000 urodzeń żywych i martwych) kształtował się na poziomie około 6,8‰, a na każde 100 tysięcy dzieci w wieku 1-14 lat zmarło 16 dzieci. [13] Dysproporcja pomiędzy pacjentkami Programu a danymi populacyjnymi obrazuje wskazania do włączenia

do Programu i świadczy o tym, że kobiety obciążone zgonami dzieci, będące w grupie ryzyka powtórzenia się nieprawidłowości u potomstwa, były informowane o możliwości badań prenatalnych w kolejnych ciążach, z czego skorzystały.

Obciążenie utratami ciąży zgłosiło 32,7% pacjentek, które w momencie pierwszej wizyty w Poradni Genetycznej nie były w ciąży pierwszej. Utraty ciąż dotyczą 10-20% rozpoznanych ciąż, a ich ryzyko rośnie wraz z wiekiem kobiety. [Nybo 2000, Michels 2007] Zaobserwowane różnice tłumaczy zarówno wysoki odsetek starszych kobiet (>35 r. ż.) wśród pacjentek Programu, jak też niezwiązane z wiekiem obciążenia, które również związane są podwyższonym ryzykiem utraty ciąży, będące wskazaniem do włączenia do Programu. Jednocześnie, w porównaniu do lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku, odsetek niepowodzeń ciąży wśród ciężarnych objętych wskazaniem do badań prenatalnych uległ istotnemu ($p=0,05$) obniżeniu. W badaniu zespołu warszawskiego obejmującego swoim zakresem lata 1980-1984, 39,4% kobiet miało w przeszłości poronienia lub porody niewczesne, 7,6% martwe urodzenia, a 51,0% jedno lub więcej poronień sztucznych [Zaremba 1986]. W badaniu z lat 1993-2003 odsetek poronień samoistnych wynosił 29,5% zaś poronienia sztuczne dotyczyły 5,0% pacjentek, u których wykonano amniopunkcję [Ciach 2006]. W analizowanym okresie 2005-2010 elektywne terminacje ciąż dotyczyły 2,2% pacjentek programu. Różnice w odsetku terminacji ciąż wyraźnie obrazują zmiany w obowiązującym w Polsce ustawodawstwie dotyczącym dopuszczalności i wskazań do przerywania ciąży. Ponadto wzrost kobiet stosujących antykoncepcję miał wpływ na redukcję terminacji ciąż z przyczyn społecznych.

Na przestrzeni lat zaobserwowano istotne obniżenie dzietności wśród pacjentek objętych programem badań prenatalnych. W latach osiemdziesiątych w momencie objęcia Programem matkami było już 91,2% kobiet [Zaremba 1986], natomiast odsetek matek wśród obecnych pacjentek Programu wynosił jedynie 72,0%. ($p<0,001$). Według danych GUS roku 2010 liczba urodzeń była niższa o około 40% w stosunku do wielkości rejestrowanych podczas wyżu

demograficznego z lat osiemdziesiątych, co częściowo tłumaczy zaobserwowany spadek liczby matek [7] Ponadto za część tego zjawiska odpowiedzialna jest narastająca w czasie tendencja do odkładania decyzji o macierzyństwie na wiek późniejszy.

W analizowanym materiale odsetek porodów przedwczesnych wyniósł 12,53%, co niemal dwukrotnie przekraczało odsetek porodów przedwczesnych w Polsce, wynoszący 6,5%. [Kanadys 2011] W analizie porodów pacjentek, które poddały się amniopunkcji w latach 1996-2003, stwierdzono 13,7% odsetek porodów przedwczesnych, przy czym nie wykazano, by amniopunkcja zwiększała odsetek porodów przedwczesnych. [Ciach, 2006] Dane z lat 1996-2003 oraz 2005-2010 dotyczą jednak wyselekcjonowanych z ogólnej populacji grup pacjentek tzw. podwyższonego ryzyka, co tłumaczy różnicę pomiędzy uzyskanymi danymi a danymi populacyjnymi.

Częstość porodów po terminie wyniosła 1,2% co pozostaje zgodne z wartościami populacyjnymi dla krajów europejskich i Stanów Zjednoczonych zawierającymi się pomiędzy 0,5 a 10%. [Vaysseiere 2013]

23,4% pacjentek, które przybyły co najmniej jeden poród, zgłosiło przebycie cięcia cesarskiego. Na przestrzeni lat odsetek cięć cesarskich wzrósł z 13,8% w 1994 r. do 30,1% w latach 2000-2001, a w roku 2010 wyniósł aż do 39,2%. [Stasieluk 2012] Biorąc pod uwagę różne lata, w których pacjentki przebyły poprzednie ciąże, uzyskane wyniki nie odbiegają od wartości populacyjnych.

Obciążenie poprzednich ciąż niską masą urodzeniową noworodka (<2500 g) dotyczyło 7,6%, a nadmierną masą urodzeniową (od 4500 g) 2,2% możliwych do oceny pacjentek Programu. W Polsce odsetek urodzeń dzieci z niską urodzeniową masą ciała w latach 1999–2006 wyniósł 6,35%. [Wójtowicz 2015] Wewnątrzmaciczne ograniczenia wzrastania płodu jest jednym z markerów choroby genetycznej, co tłumaczy częstsze występowanie mikrosomii płodu w

wywiadach pacjentek. Odsetek makrosomii dla masy ciała od 4500 g mieści się w granicach normy wynoszących od 0,48% do 3,4%. [Szejniuk 2008]

Ocena wyznaczników ogólnego stanu zdrowotnego kobiet ciężarnych włączonych do Programu wykazała istotnie częstsze obciążenie wybranymi chorobami przewlekłymi i innymi stanami chorobowymi w porównaniu do populacji ogólnej. Choroby przewlekłe dotyczyły 24,3% pacjentek Programu, co nieco przekraczało wyniki dostępnych badań populacyjnych z Polski (18,5%) i Niemiec (21,4%). [Raport „zachowania zdrowotne kobiet w ciąży” 2013, Kersten 2014] Częstość występowania przewlekłego nadciśnienia tętniczego (2,6%) mieściła się w granicach danych populacyjnych dotyczących kobiet w ciąży (1-5%). [Cífková 2005] Odsetek kobiet, które zgłosiły przewlekłe chorowanie na cukrzycę, wyniósł 0,8%, co ponad dwuipółkrotnie przewyższało częstość występowania cukrzycy rozpoznanej u ciężarnych przed ciążą, wynoszącą w Polsce 0,3%, nie można jednak wykluczyć raportowania przez część pacjentek cukrzycy ciążowej w odpowiedzi na pytanie o choroby przewlekłe [Czajkowski 2007] Ponadto w raporcie z badania ankietowego 2913 położnic z 381 polskich oddziałów położniczo-ginekologicznych rozpoznanie cukrzycy przed ciążą zgłosiło 1,9% kobiet (n=2737). [Raport „zachowania zdrowotne kobiet w ciąży” 2013]. Kobiety chorujące na niedoczynność tarczycy stanowiły 5% pacjentek Programu przy danych populacyjnych 0,3-0,5% ciężarnych (postać jawna) i 2-3% (postać subkliniczna). [Hubalewska-Dydejczyk 2011] Częstość występowania padaczki wyniosła 0,9%, podczas gdy w populacji ogólnej ciężarnych kobiety z padaczką stanowią około 0,3–0,7% wszystkich ciąż. [Nagańska 2012] W niniejszym badaniu częstość występowania padaczki wyniosła 1,9% wśród kobiet do 34 roku życia włącznie (n=319) i 0,5% wśród kobiet starszych (n=649), co może wynikać z częstszego kierowania przez ginekologów pacjentek z padaczką do Programu w związku z uznaniem stosowania leków przeciwpadaczkowych za wskazanie do badań prenatalnych. Mimo, iż stosowanie leków nigdy nie stanowiło wskazania do włączenia do Programu według kryteriów

NFZ, a przyjmowanie ogółu leków nie różnicowało wieku pacjentek Programu, według analizy wskazań do badań diagnostycznych z lat 1996-2003 stosowanie leków przeciwpadaczkowych uznawane było przez środowisko ginekologiczne za wskazanie do amniopunkcji [Ciach 2006], co mogło przełożyć się na kontynuację powyższego podejścia wśród lekarzy kierujących pacjentki do Poradni Genetycznej realizującej Program w latach 2005-2010. Wśród wskazań do amniopunkcji z lat 1996-2003 leki przeciwpadaczkowe były jedyną wymienioną grupą leków, co zgadza się z obserwacją, że sam fakt przyjmowania leków na stałe, poza lekami przeciwpadaczkowymi nie skłaniał lekarzy kierujących do częstszego kierowania pacjentek do Poradni Genetycznej.

Częstość występowania wad wrodzonych wśród pacjentek Programu (1,6%) nie odbiegała od danych populacyjnych dla województwa pomorskiego (1,6%). Najczęściej stwierdzanymi wadami były wady serca (26,3%), co również nie odbiegało od danych populacyjnych (w latach 2003-2005 w województwie pomorskim wady serca stanowiły najwięcej - 31% wszystkich wad wrodzonych). [Kaspersky 2008]

W porównaniu z wynikami z lat osiemdziesiątych XX wieku wśród analizowanych pacjentek Programu istotnie zmniejszyła się ilość ciężarnych nadużywających alkoholu i/lub mających pijącego lub palącego papierosy partnera (Tab. 23) W badaniu warszawskim pytanie o palenie przez ciężarną papierosów nie było uszczegółowione do obecnej ciąży; zakładając jednak że pacjentki z lat osiemdziesiątych kontynuowały palenie w ciąży, w porównaniu do obecnego badania ich odsetek był trzykrotnie wyższy (23% vs. 7%). Świadczy to o polepszeniu się na przestrzeni trzydziestolecia świadomości społecznej o medycznych skutkach palenia, w tym dla rozwijającego się płodu. Obserwowany w niniejszym badaniu odsetek ciężarnych palących w ciąży odpowiada wynikom ankietowym uzyskanym dla populacji ogólnej (7,0%), jednak spożywanie alkoholu w ciąży (według populacyjnych danych ankietowych: 8,5% -

sporadycznie, 1,6% - regularnie) sugeruje nieraportowanie spożycia. [Raport „Zachowania zdrowotne kobiet w ciąży” 2013]

Częstsze palenie papierosów przez pacjentki z wykształceniem zawodowym oraz tendencja do niepalenia wśród pacjentek z wykształceniem wyższym może świadczyć o związku wykształcenia ze świadomością na temat wpływu palenia papierosów na ciążę, choć deklaracje pacjentek odnośnie niepalenia w ciąży nie zawsze muszą być zgodne z ich rzeczywistą realizacją. W raporcie z badania ankietowego Państwowej Inspekcji Sanitarnej wyraźnie zarysowywała się zależność między poziomem wykształcenia, a paleniem w ciąży. Wśród kobiet z wykształceniem podstawowym (lub bez wykształcenia) odsetek badanych, które nigdy nie paliły papierosów, wyniósł zaledwie 33,82%, a 39,71% kobiet z tej grupy paliło mimo bycia w ciąży. Wśród pacjentek z wykształceniem wyższym niecały procent (0,68%) respondentek palił w czasie ciąży, natomiast aż 79,81% z nich nigdy nie miało osobistego kontaktu z papierosami [16]

Fakt, iż istotnie starsze były pacjentki palące papierosy zgadza się z danymi ankietowymi z ogólnopolskiego badania ankietowego z 2017 rok, w którym najwyższy odsetek kobiet palących dotyczył kobiet w wieku 30-39 lat (31%). W badaniu tym wśród kobiet w wieku 20-29 lat paliło 13% ankietowanych. [14]

Parametr	1980-84	2005-2010	p
<i>Pokrewieństwo</i>	14/1172 (1,2%)	3/553 (0,5%)	>0,05
<i>Konflikt Rh</i>	200/1094 (18,3%)	44/471 (9,3%)	<0,0001
<i>Antykoncepcja</i>	101/1147 (8,8%)	198/548 (36,1%)	<0,0001
<i>Palenie papierosów</i>	270/1172 (23,0%)	38/535 (7,1%)	<0,0001
<i>Palenie papierosów przez partnera</i>	456/1172 (36,1%)	137/508 (27,0%)	<0,0001
<i>Picie alkoholu</i>	7/1172(0,6%)	1/534 (0,2%)	>0,05
<i>Picie alkoholu przez partnera</i>	46/1172 (3,8%)	2/508 (9,4%)	<0,0001

Tab. 23. Porównanie wybranych parametrów społecznych pacjentek programu badań prenatalnych z lat osiemdziesiątych XX wieku [Zaremba 1986] oraz Programu z lat 2005-2010.

Należy pamiętać o ograniczeniach wynikających z zastosowanej w niniejszej pracy metodologii. Niemożność zachowania anonimowości nie pozwala na w pełni wiarygodną ocenę narażenia pacjentek w ciąży na czynniki szkodliwe o charakterze używek, a zwłaszcza alkoholu oraz uniemożliwia ocenę narażenia pacjentek na narkotyki.

8.4. Parametry różnicujące pacjentki Programu Prenatalnego

W celu pogłębienia charakterystyki medycznej i demograficznej kobiet objętych Programem Badań Prenatalnych na kolejnym etapie przeprowadzono szczegółową analizę poszczególnych parametrów z uwzględnieniem wieku ciężarnej, miejsca zamieszkania, wykształcenia oraz stopnia zaawansowania ciąży w momencie pierwszej wizyty w Poradni Prenatalnej.

Wiek pacjentki

Grupa pacjentek młodszych wykazywała wysoki stopień wyselekcjonowania w porównaniu do populacji ogólnej, co związane jest z kryteriami włączenia do Programu, ograniczającymi dostęp do badań prenatalnych pacjentkom medycznie lub rodowodowo nieobciążonym, nie spełniających kryterium wiekowego. Istotnie młodsze były pacjentki obciążone wadami wrodzonymi i nieprawidłowościami dotyczącymi stanu zdrowia dzieci oraz obciążeniami medycznymi w wywiadzie rodzinnym, pacjentki, które urodziły dziecko z aberracją, obciążone translokacją zrównoważoną własną lub partnera, jak również pacjentki z nieprawidłowymi wynikami badań USG i/lub testów biochemicznych oraz obarczone podwyższonym ryzykiem choroby jednogenowej lub wieloczynnikowej dziecka. Ponadto młodsze były pacjentki ze wskazaniami określonymi jako „inne”. Wyselekcjonowanie grupy pacjentek skierowanych z innych powodów niż wiek tłumaczy również młodszy wiek kobiet obciążonych zabiegami terminacji ciąży (do których wskazaniem może być ciężkie i nieodwracalne uszkodzenie płodu) oraz zgonami dzieci, będącymi konsekwencją wad wrodzonych. Poza częstszym przedwczesnym odpływaniem płynu owodniowego wśród pacjentek młodszych analizowane

obciążenia położnicza dotyczące poprzednich ciąż nie różnicowały wieku pacjentek. Do czynników ryzyka przedwczesnego odpływania płynu owodniowego należy między innymi wielowodzie, które 8–45% przypadków spowodowane jest malformacjami i anomaliami genetycznymi płodu. [Hamza 2013, Knapik 2016]

Wśród analizowanych czynników związanych z przebiegiem obecnej ciąży stwierdzono, że istotnie młodsze były pacjentki, które przebyły choroby zakaźne, co wskazywać może, że choroby zakaźne mogły być traktowane przez lekarzy kierujących jako odrębne wskazanie do włączenia do Programu Badań Prenatalnych. W 14 przypadkach choroby zakaźne były jedynym powodem skierowania pacjentki do Programu mimo, że nigdy nie były one wymienione wśród oficjalnych wskazań NFZ. Pod względem obciążenia chorobami przewlekłymi różnice stwierdzono dla nadciśnienia tętniczego istotne częściej występującego u pacjentek starszych oraz padaczki, częściej dotyczącej kobiet młodszych.

Pacjentki przyjmujące kwas foliowy były istotnie młodsze. W badaniu dotyczącym profilaktyki wad wrodzonych przez suplementację kwasem foliowym na terenie powiatu i miasta Poznania w latach 2005-2010 wykazano istotne różnice wiekowe pomiędzy matkami przyjmującym kwas foliowy w okresie okołokoncepcyjnym a matkami, które nie stosowały suplementacji. Młody wiek matek (24 lata i mniej) był istotnym czynnikiem związanym z jego niestosowaniem. Ryzyko rozpoczęcia suplementacji dopiero w pierwszym trymestrze ciąży było ponad dwa razy wyższe, a niestosowanie lub stosowania jedynie w późniejszym okresie ciąży blisko trzy razy wyższe niż u kobiet w wieku 25-29 lat. [Wiśniewska 2014] Wśród pacjentek Programu Prenatalnego nie zaobserwowano różnic w przyjmowaniu kwasu foliowego między pacjentkami należącymi do powyższych grup wiekowych. Młodsze pacjentki Programu Prenatalnego skierowane z innych powodów niż wiek odbiegały od populacji ogólnej pod względem obciążeń wadami wrodzonymi dzieci, w tym wadami OUN, co mogło przełożyć się na większą świadomość związaną z suplementacją kwasem foliowym.

Starszy wiek pacjentek skierowanych na badanie diagnostyczne tłumaczy fakt, że część pacjentek skierowanych do Programu z powodów innych niż wiek nie została przez konsultujących specjalistów genetyki klinicznej zakwalifikowana do badań diagnostycznych, gdyż przyczyna ich skierowania do Poradni nie była uwzględniona w kryteriach NFZ. Ponadto wśród pacjentek włączonych do Programu z powodu wieku pacjentki ze starszych grup wiekowych częściej zgadzały się na badania diagnostyczne. Młodszy wiek pacjentek skierowanych w ramach Programu na badanie USG II trymestru oraz dodatkowe badanie USG może wskazywać, że pacjentki kierowane wyłącznie z powodu wieku przy prawidłowym wyniku badania diagnostycznego rzadziej korzystały z dalszych badań dostępnych w ramach Programu (np. USG II trymestru).

Miejsce zamieszkania

Pacjentki pochodzące z miast i wsi nie różniły się pod względem wieku, jednak w grupie pacjentek skierowanych wyłącznie ze względu na wiek pacjentki z miast były istotnie młodsze. Może to świadczyć o niższym poziomie niepokoju pacjentek ze wsi, które stosunkowo niedawno przekroczyły 35 rok życia lub rezygnacji przez nie z badań prenatalnych ze względu na trudności z dotarciem do Poradni Genetycznej po wzięciu przez nie pod uwagę faktu, że ich ryzyko nie jest tak wysokie jak np. dla kobiety 40-letniej. Częstsze posiadanie wykształcenia wyższego przez kobiety z miast pozostaje w zgodności z danymi populacyjnymi, jednak zanik tej różnicy w grupie pacjentek skierowanych ze względu na wiek wskazuje, że wykształcenie zwiększa dostępność badań prenatalnych mimo utrudnień związanych z odległością geograficzną od Poradni. W zgodzie z danymi populacyjnymi pozostaje częstsze wykonywanie pracy zawodowej przez kobiety z miast oraz dane potwierdzające większą dzietność kobiet ze wsi (rzadziej były w ciąży pierwszej, przeżyły więcej ciąż, częściej były matkami oraz miały więcej dzieci).

Interesującym faktem jest częstsze stosowanie antykoncepcji przez kobiety mieszkające w miastach, zachowane w grupie włączonej do Programu wyłącznie z powodu wieku, jak również częstsze zgłaszanie przez kobiety z miast chorób w ciąży, w tym płamień/krwawień, czego nie stwierdzono w przypadku kobiet kierowanych wyłącznie z powodu wieku. Z danymi populacyjnymi zgadza się młodszy wiek kobiet ze wsi w momencie urodzenia pierwszego dziecka nie obserwowany jednak w grupie pacjentek włączonych do programu z powodu wieku, co po raz kolejny wskazuje na wyselekcjonowanie grupy. Pacjentki z miast i wsi równie często zgłaszały się z wykonanym wynikiem badania USG płodu, ale pacjentki z miast częściej zgłaszały się z prawidłowym wynikiem badania, co może wskazywać na większe zainteresowanie pacjentek z miast badaniami diagnostycznymi lub rezygnację części pacjentek ze wsi z udziału w Programie przy prawidłowym wyniku i trudnościach z dojazdem do Poradni.

Wykształcenie

Pacjentki z wykształceniem wyższym w momencie urodzenia pierwszego dziecka były starsze co jest zgodne się z danymi populacyjnymi. Zastawiającą obserwację stanowi rzadsze posiadanie dzieci przez pacjentki z wykształceniem średnim oraz posiadanie przez nie mniejszej liczby dzieci, jak również rzadsze decydowanie się przez nie na badania diagnostyczne. W raporcie za rok 2004 bardzo niskim poziomem płodności charakteryzowały się matki z wykształceniem policealnym, co można próbować tłumaczyć odkładaniem prokreacji do czasu realizacji planów edukacyjnych (uzyskania wykształcenia wyższego). [15] W analizie pacjentek Programu Prenatalnego nie było możliwe wyodrębnienie pacjentek z wykształceniem policealnym spośród pacjentek z wykształceniem średnim, co może tłumaczyć odrębną charakterystykę całości grupy.

Pacjentki z wykształceniem wyższym częściej stosowały antykoncepcję oraz przyjmowały kwas foliowy. Może to świadczyć o związku wykształcenia wyższego z większą świadomością dotyczącą kontroli urodzeń, większą dostępnością do antykoncepcji lub różnicach

podglądowych na temat antykoncepcji, a także większą świadomością roli kwasu foliowego w zapobieganiu wadom cewy nerwowej.

Zaawansowanie ciąży w momencie pierwszej wizyty w Poradni Prenatalnej

Wykazaną w badaniu ujemną korelację pomiędzy tygodniem ciąży, w którym pacjentka zgłosiła się do Poradni a wiekiem pacjentki tłumaczy fakt, że wśród pacjentek skierowanych do Programu z powodów innych niż wiek liczną grupę stanowiły pacjentki z nieprawidłowymi wynikami badania USG/testów biochemicznych (a więc w wieku ciążowym umożliwiającym uzyskanie wyników wyżej wymienionych badań). Pacjentki te zgłaszały się do Poradni istotnie później, w niektórych przypadkach dopiero po stwierdzeniu wad płodu w badaniu USG na późniejszym etapie ciąży. Wcześniej zgłaszały się pacjentki skierowane z powodu wieku, mające możliwość wczesnego uzyskania skierowania do Poradni (przed badaniem USG I trymestru), jak również pacjentki skierowane z powodu urodzenia dziecka z aberracją chromosomową, nosicielstwa translokacji u pacjentki lub jej partnera oraz podwyższonego ryzyka wady OUN, które były świadome ryzyka i wcześniej kierowane przez lekarzy prowadzących ciążę. Zależności tej nie stwierdzono dla pacjentek obciążonych podwyższonym ryzykiem wad strukturalnych płodu innych niż wada OUN oraz chorób jednogenowych. Kobiety te podobnie jak pacjentki obciążone podwyższonym ryzykiem chorób wieloczynnikowych płodu innych niż wady strukturalne i pacjentki ze wskazaniami „inne” nie przychodziły do Poradni wcześniej bądź później niż pozostałe pacjentki. Wczesne zgłaszanie się pacjentek obciążonych podwyższonym ryzykiem urodzenia się dziecka z wadą OUN mogło być związane zarówno z niepokojem pacjentek, jak też wyższą świadomością lekarzy związaną z tą grupą wad na tle pozostałych (urodzenie dziecka z wadą przyjmowano za wskazanie do badań diagnostycznych zarówno w latach osiemdziesiątych jak też analizie wskazań do amniopunkcji z lat 1996-2003). Analogicznie, do Poradni wcześniej zgłaszały się także pacjentki stosujące kwas foliowy, zarówno w ogólnej populacji pacjentek, jak również wśród

pacjenteń skierowanych wyłącznie ze względu na wiek (kobiety świadome i zaangażowane w profilaktykę). Pacjenteń obciążone podwyższonym ryzykiem choroby jednogenowej płodu nie zgłaszały się wcześniej niż pozostałe, co mogło wiązać się ze świadomością lekarzy i pacjenteń odnośnie ograniczonych możliwości badań molekularnych w latach realizacji Programu oraz faktem, że nie każda z tych chorób stanowiła potencjalne wskazanie do terminacji ciąży, co sprowadzało rolę lekarza Poradni Genetycznej do udzielenia porady genetycznej bez konieczności szybkiego zlecenia dalszych badań.

Wcześniejsze zgłaszanie się pacjenteń z obciążeniami rodzinnymi dotyczącymi członków rodziny innych niż dziecko i partner, obciążonych terminacjami ciąży, zgonami dzieci, niską masą urodzeniową dziecka i nieprawidłowościami dotyczącymi stanu zdrowia dzieci odpowiada rodzajom wskazań innych niż wiek, które wiązały się z wczesnym zgłaszaniem się pacjenteń.

Podczas gdy miejsce zamieszkania było nie związane z tygodniem ciążowym pacjentki w momencie włączenia jej do Programu, kobiety z wykształceniem wyższym zgłaszały się do Poradni wcześniej, co mogło być związane z ich wcześniejszym zgłoszeniem się do ginekologa. W grupie pacjenteń skierowanych wyłącznie z powodu wieku wykształcenie nie miało związku z tygodniem ciąży w momencie zgłoszenia się do Poradni, co wskazuje na szczególne wyselekcjonowanie tej grupy. Różnicą stwierdzoną w grupie pacjenteń skierowanych wyłącznie z powodu wieku (ale nie w ogólnej populacji pacjenteń) było wcześniejsze zgłaszanie się pacjenteń, które były w ciąży pierwszej i pacjenteń, które nie były matkami, co może sugerować większy niepokój kobiet, które zaszły w pierwszą ciążę po ukończeniu 35 roku życia. Wcześniej zgłaszały się też pacjentki, które korzystały z Programu po raz drugi (świadome istnienia Programu i zainteresowane badaniami prenatalnymi)

Późniejsze zgłaszanie się pacjenteń, które ostatecznie zdecydowały się na badania diagnostyczne, tłumaczy fakt, że chętniej z amniopunkcji korzystały pacjentki skierowane z

innych powodów niż wiek, w tym pacjentki z nieprawidłowymi wynikami badania USG/testu biochemicznego, które zgłaszały się do Poradni później.

8.5. Odmienność parametrów demograficznych i cech klinicznych pacjentek skierowanych do Programu wyłącznie z powodu wieku >35 r. ż.

W badanym materiale w wyraźny sposób zarysowała się odrębność grupy pacjentek skierowanych do Programu wyłącznie z powodu wieku, w szczególności zanik zaobserwowanych dla ogółu pacjentek różnic pomiędzy pacjentkami z miast i ze wsi odnośnie posiadania wykształcenia wyższego. Pacjentki z miast wsi i z miast skierowane ze względu na wiek nie różniły się również pod względem częstości bycia w ciąży pierwszej oraz bycia matkami, chociaż nadal posiadały więcej dzieci i rzadziej stosowały antykoncepcję. Dane te mogą świadczyć o tym, że pierwsza ciąża w wieku po 35 roku życia zwiększa zainteresowanie badaniami prenatalnymi wśród pacjentek ze wsi mimo odległości od Poradni Genetycznej. Pacjentki, które mają już zdrowe dzieci, mogą wykazywać się niższym poziomem lęku, bazując na pozytywnych doświadczeniach poprzednich ciąż. Pacjentki ze wsi częściej były obciążone nieprawidłowościami związanymi ze stanem zdrowia dziecka po urodzeniu oraz nieco częściej zgonem dziecka, co może tłumaczyć fakt, że pacjentki ze wsi częściej były kierowane z powodu wcześniejszego urodzenia dziecka z aberracją (pod względem częstości kierowania pacjentek z innych powodów różnic nie stwierdzono). Alternatywnie, można postawić hipotezę, wymagającą jednak weryfikacji epidemiologicznej, że za zaobserwowany efekt odpowiedzialne jest zwiększone narażenie na czynniki toksyczne, w tym teratogenne, w środowisku wiejskim np. środki ochrony roślin, nawozy itp.

W ogólnej populacji pacjentek Programu pacjentki młodsze zgłaszały się do Poradni Genetycznej we wcześniejszych tygodniach ciąży, natomiast w grupie pacjentek skierowanych

wyłącznie z powodu wieku wcześniej zgłaszały się pacjentki nieznacznie starsze. Nie stwierdzono zaobserwowanego dla ogółu pacjentek wcześniejszego zgłaszania się pacjentek z wykształceniem wyższym w porównaniu z pozostałymi kobietami. W przeciwieństwie do ogółu pacjentek obciążenie wywiadu terminacjami ciąży, zgonami dzieci oraz niską masą urodzeniową dziecka nie miały związku z wcześniejszym zgłoszeniem się do Poradni, stwierdzono jednak nie zaobserwowany wcześniej fakt wcześniejszego zgłaszania się pacjentek, które były w ciąży pierwszej i pacjentek, które nie były matkami.

Nadreprezentacja kobiet ze wsi z wykształceniem wyższym pozwala na wskazanie wykształcenia wyższego jako czynnika predysponującego kobiety w ciąży do korzystania z Programu Badań Prenatalnych w sytuacji, gdy wskazaniem jest jedynie wiek od 35 roku życia. Wcześniejsze zgłaszanie się do Poradni pacjentek starszych wskazywać może na wyższy poziom niepokoju związany z wynikającym z wieku ryzykiem. Fakt wcześniejszego zgłaszania się pacjentek w ciąży pierwszej i nie będących matkami wydaje się wskazywać na wysoką potrzebę badań prenatalnych w tej grupie, podczas gdy poziom wykształcenia nie wpływał na wcześniejsze lub późniejsze zgłoszenie się do Poradni.

Przeprowadzone na świecie badania wykazały silne powiązanie pomiędzy udziałem kobiet w przesiewowych badaniach prenatalnych a ich zaawansowanym wiekiem. Ponadto z badań prenatalnych istotnie częściej korzystały kobiety z regionów wysoko zurbanizowanych, natomiast rzadziej kobiety wielodzietne, z rejonów odległych, mieszkające na wsi, będące w I trymestrze ciąży pod opieką lekarza rodzinnego lub położnej zamiast ginekologa oraz kobiety o niskim statusie socjoekonomicznym. [Maxwell 2011, Hayeems 2015, Crombag 2016, Posthumus 2017] W związku z nieistnieniem obecnie w Polsce programu badań przesiewowych obejmującego wszystkie kobiety w ciąży, w chwili obecnej nie jest możliwa analiza całej populacji kobiet w ciąży w Polsce. Wyniki analizy pacjentek Programu Prenatalnego wskazują na istnienie wyraźnych nierówności w dostępie do badań prenatalnych,

co wymaga kontynuacji badań na materiale obejmującym lata późniejsze oraz pozostałe regiony geograficzne Polski w celu dokładnego określenia przyczyn i stopnia nierówności oraz wdrożenia działań przeciwdziałających nierównościom.

8.6. Ocena poszczególnych wskazań do objęcia Programem

Wiek >35 rż stanowił najsłabsze predykcynie kryterium stwierdzenia nieprawidłowości w obecnej ciąży, zaś nieprawidłowy wynik USG prenatalnego był najmocniejszym kryterium związanym z ryzykiem stwierdzenia nieprawidłowego kariotypu płodu w badaniu diagnostycznym. Wśród pacjentek skierowanych z powodu nieprawidłowego wyniku badania USG prenatalnego odsetek nieprawidłowych kariotypów płodu wyniósł 23,9%. Nieprawidłowe wyniki testów przesiewowych związane były z 19,4% częstością aberracji chromosomowych. Dla porównania w grupie kobiet od 35 roku życia, dla których uzyskano wyniki badania kariotypu płodu, odsetek nieprawidłowych kariotypów wyniósł 4,4%, a wśród kobiet skierowanych wyłącznie z powodu wieku: 3,9%.

Z uwagi na konstrukcję ankiety nie było możliwości oceny, ile kobiet w ciąży miało dostęp do badań przesiewowych przed skierowaniem do Poradni Genetycznej. Duży rozrzut stopnia zaawansowania ciąży w momencie włączenia do Programu (4 – 37 tydzień ciąży) sprawiał, że tylko część pacjentek miała możliwość wykonania testu złożonego w ramach programu. Kobiety skierowane do Programu z powodu nieprawidłowych wyników badania USG płodu i/lub testów przesiewowych stanowiły 22% ogółu pacjentek. Nie można wykluczyć, że pacjentki z prawidłowymi wynikami tego nie raportowały. Ponadto kobiety w ciąży, których wyniki badań przesiewowych były prawidłowe, a które miały wskazanie do włączenia do Programu przede wszystkim związane z wiekiem, mogły zrezygnować z udziału w Programie

Prenatalnym, nie mając potrzeby skorzystania z badań diagnostycznych, zwłaszcza w przypadku trudności komunikacyjnych.

W niniejszym badaniu odsetek nieprawidłowych kariotypów płodu wśród pacjentek skierowanych wyłącznie z powodu wieku wyniósł w grupie 35-39 lat 4,3% (4,9% w całej badanej grupie), a w grupie od 40 roku życia 3,3%. W materiale z lat osiemdziesiątych XX wieku odsetek nieprawidłowych kariotypów płodu wśród kobiet w wieku 35-39 lat wyniósł 0,95%, a w wieku od 40 lat: 4,5% (ogółem dla pacjentek od 35 roku życia odsetek ten wyniósł 1,9%). [Zaremba 1986] Wzrost częstości nieprawidłowych wyników kariotypu płodu w grupie kobiet od 35 roku życia w porównaniu z latami osiemdziesiątymi może być związany z pojawianiem niedostępnych w latach osiemdziesiątych testów przesiewowych, co mogło wpłynąć na zmianę profilu pacjentek, które zgłaszały się do Programu (kobiety bardziej obciążone, z nieprawidłowymi wynikami testów przesiewowych), jak również profilu kobiet, u których wykonano amniopunkcję (rezygnacja z badań diagnostycznych kobiet z prawidłowymi wynikami testów przesiewowych). Niższy odsetek nieprawidłowych wyników badania kariotypu płodu u kobiet w wieku od 40 lat w porównaniu z grupą kobiet w wieku 35-39 lat może wiązać się z różnicami w preferencjach kobiet dotyczących rodzaju badań prenatalnych. W grupie w wieku 35-39 lat na testy przesiewowe skierowano 36,5% kobiet, a w grupie w wieku od 40 lat 13,2% kobiet. Z kolei na badania diagnostyczne skierowano 59,7 % kobiet w wieku 35-39 lat i 82,0% kobiet w wieku od 40 lat, co było związane z wysokim odsetkiem odmów kobiet młodszych (38,7%) w porównaniu z kobietami od 40 roku życia (13,4%). Rezygnacja kobiet starszych z testów przesiewowych na rzecz badań diagnostycznych przekłada się na niższy odsetek nieprawidłowych kariotypów płodu tej grupie w porównaniu z bardziej wyselekcjonowaną grupą kobiet młodszych, które decydując o skorzystaniu z badań diagnostycznych, brały pod uwagę wynik testów przesiewowych. Obserwacja ta jest zgodna z danymi literaturowymi wskazujących na wzrost tendencji do wyboru przez badań

diagnostycznych wraz z wiekiem kobiety. [Grinshpun-Cohen 2015A, Grinshpun-Cohen 2015B, Qi 2013, Godino 2016]

Wśród pacjentek z lat 2005-2010 liczba nieprawidłowych wyników badania kariotypu płodu stanowiła 7,1% (3,9% wśród pacjentek włączonych do Programu wyłącznie z powodu wieku) wszystkich uzyskanych wyników. Dla porównania w badaniu z lat osiemdziesiątych aberracje stanowiły 1,5% wyników kariotypu płodu, a z lat 1996-2003: 3,8% [Zaremba 1986, Ciach 2006]. Różnice te tłumaczą odmienne kryteria przyjętych wskazań do badań diagnostycznych (np. przyjęcie za wskazanie do amniopunkcji urodzenia dziecka z wadą cewy nerwowej) a także złagodzone kryteria wiekowe oraz brak wskazań związanych z nieprawidłowymi wynikami badań przesiewowych w latach osiemdziesiątych.

W badaniu pacjentek z województw zachodniopomorskiego i kujawskiego z lat 2004-2006 odsetek stwierdzonych aberracji w kariotypach płodu wyniósł 42% (35/84) w ośrodku A oraz 10,2% (29/283) w ośrodku B. Różnice w uzyskanych wynikach związane były z faktem, że głównym wskazaniem do badania diagnostycznego w ośrodku B był wiek kobiet od 35 roku życia (155 amniopunkcji), natomiast wskazanie związane z wiekiem dotyczyło jedynie 3 kobiet z ośrodka A, w którym badania wykonywano głównie z powodu podwyższonego ryzyka aberracji w testach przesiewowych. Wskazania z ośrodka B w większym stopniu odzwierciedlały wskazania pacjentek Programu z lat 2005-2010. [Piotrowski 2007]

W badaniu kobiet z województwa opolskiego z lat 2005-2011 odsetek nieprawidłowych kariotypów wyniósł 9,8% (39/394). W programie opolskim ciężarnych po 35 roku życia było 70,1% (1763/ 2513). Z całej grupy pacjentek do amniopunkcji zakwalifikowano 20,5% kobiet, a na badanie zdecydowało się 15,6%. [Kowalczyk 2011]

Badanie holenderskie obejmujące okres 2000-2009, którego integralną część, analogicznie do omawianego okresu 2005-2010 w Polsce, stanowiły badania przesiewowe, charakteryzował się

podobnym odsetkiem nieprawidłowych wyników badania kariotypu: 7,1% (przy około 3% w przypadku badań przeprowadzonych z powodu wieku). W materiale holenderskim po roku 2007 wśród kobiet od 36 roku życia nieprawidłowe wyniki kariotypu płodu stanowiły 5,7% wyników, a wśród kobiet poniżej 36 roku życia – 18,1%. Dla porównania odsetek nieprawidłowych wyników wśród pacjentek Programu od 35 roku życia wyniósł 4,4%, a młodszych: 14,1%. Na podstawie przytoczonych danych można postawić wniosek, że prowadzenie testów przesiewowych do procedury opieki nad pacjentką w ciąży umożliwiło lepsze określenie grupy kobiet ciężarnych z wysokim ryzykiem nieprawidłowości kariotypu płodu.

8.7. Ocena czynników wpływających na decyzję pacjentek o poddaniu się badaniom diagnostycznym

W prezentowanym badaniu obejmującym lata 2005-2010 nie analizowano przyczyn odmowy pacjentki. W latach 2005-2010 decyzje odmowne stanowiły 28,5% decyzji podjętych przez pacjentki, co jest wartością wyższą niż odnotowana w latach osiemdziesiątych (11,5%) [Zaremba 1986]. Ponadto 4,1% pacjentek ze wskazaniami do amniopunkcji zgłosiło się za późno, by mieć możliwość zdecydowania o badaniu diagnostycznym (w latach osiemdziesiątych za późno zgłosiło się 7,7% pacjentek ze wskazaniami). Niższy odsetek pacjentek, które zgłosiły się za późno może tłumaczyć większa świadomość lekarzy ginekologów, kierujących pacjentki do Programu (w latach osiemdziesiątych 20% pacjentek zgłosiło się samodzielnie, bez skierowania).

Pacjentki włączone do Programu z powodu nieprawidłowych wyników prenatalnego badania USG i/lub testów przesiewowych istotnie częściej decydowały się na badania diagnostyczne. Silniejszy związek zaobserwowano dla nieprawidłowego USG prenatalnego. Wysoki odsetek

decyzji o amniopunkcji wśród kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania USG płodu oraz wpływ wyników badań USG płodu na decyzję o poddaniu się amniopunkcji odnotowano w dostępnej literaturze medycznej [Vergani 2002, Sharda 2007, Sadlecki 2018]

Pacjentki, które podały w wywiadzie medycznym urodzenie dziecka z aberracją, jak również pacjentki z obciążeniami rodzinnymi wśród członków rodziny innych niż dziecko lub partner również istotnie rzadziej odmawiały poddania się badaniom diagnostycznym. Wśród pacjentek włączonych do Programu z powodu nieprawidłowych wyników prenatalnego badania USG i/lub testów przesiewowych, jak również wśród ogółu pacjentek, nie stwierdzono związku pomiędzy decyzją dotyczącą poddania się badaniom diagnostycznym a wiekiem kobiety. Brak związku pomiędzy wiekiem pacjentki a decyzją o poddaniu się procedurom inwazyjnym opisano również we wcześniejszych badaniach analizujących pacjentki z w/w wskazaniami. [Sharda 2007, Sadlecki 2018]

Pacjentki włączone do Programu ze względu na wiek istotnie częściej odmawiały skorzystania z badań diagnostycznych niż pacjentki młodsze, gdyż rzadziej były obciążone dodatkowymi wskazaniami.

Na badanie diagnostyczne częściej decydowały się natomiast kobiety z wykształceniem wyższym. W polskim badaniu 177 kobiet z wysokim ryzykiem zespołu Downa w teście złożonym I trymestru pacjentki z wykształceniem podstawowym rzadziej decydowały się na badanie diagnostyczne. [Sadlecki 2018]. W niniejszym badaniu zbyt niskie liczebności grup oraz ograniczone dane na temat wykształcenia nie pozwoliły na przeprowadzenie wiarygodnych analiz porównawczych. W izraelskim badaniu 60 kobiet z prawidłowymi wynikami badań USG płodu i testów przesiewowych (połowa poniżej i połowa powyżej 35 roku życia) nie wykazano związku pomiędzy decyzją kobiety a wykształceniem. [Grinshpun-Cohen 2015B]

Nie stwierdzono związku pomiędzy decyzją a faktem bycia matką, liczbą przebytych ciąż i posiadanych dzieci, jednak w grupie pacjentek włączonych do Programu wyłącznie z powodu wieku pacjentki, które zdecydowały się na badania diagnostyczne, miały istotnie więcej dzieci. Obserwacja ta może wskazywać na fakt, że kobiety z zaspokojonymi potrzebami prokreacyjnymi mniej obawiają się ryzyka powikłań związanych z procedurami inwazyjnymi.

Pacjentki, które zgłosiły trudności z zajściem w ciążę, istotnie częściej odmawiały skorzystania z badań diagnostycznych. Zależności tej nie stwierdzono jednak w grupie pacjentek włączonych do Programu wyłącznie z powodu wieku. Liczne badania wykazały, że pary z wywiadem obciążonym niepłodnością charakteryzują się wysokim poziomem lęku odnośnie poronienia, stanu zdrowia dziecka i przebiegu porodu, a kobiety obciążone niepłodnością rzadziej decydują się na badania diagnostyczne. [Caleshu 2010] Jednocześnie w innym badaniu 997 kobiet, które zaszły w ciążę po okresie niepłodności, wykazano rzadsze w porównaniu z grupą kontrolną kobiet nieobciążonych korzystanie przez nie z badań diagnostycznych, ale tylko w podgrupie kobiet z nieprawidłowymi wynikami badań przesiewowych I trymestru, a nie w grupie ze wskazaniem „wiek od 35 lat”. [Hendrix 2018] Niniejsze badanie pozostaje w zgodności z wyżej wymienionymi wynikami badań.

Nie wykazano związku pomiędzy decyzją a obciążeniem utratami ciąż, ani zgonami dzieci. W polskim badaniu 177 kobiet z wysokim ryzykiem zespołu Downa w teście złożonym I trymestru pacjentki z więcej niż dwoma poronieniami rzadziej decydowały się na badania diagnostyczne. [Sadlecki 2018] Wśród pacjentek Programu z lat 2005-2010 nie stwierdzono tej zależności.

Wśród pacjentek z plamieniami/krwawieniami w obecnej ciąży, narażonych w ciąży na czynniki szkodliwe oraz stosujących w ciąży leki odsetek odmów był istotnie wyższy w porównaniu do pacjentek bez powyższych obciążeń, co stwierdzono również w grupie pacjentek skierowanych wyłącznie z powodu wieku. Częstsze odmowy dotyczyły kobiet

stosujących w ciąży leki z grupy C, D i X, jednak nie wśród pacjentek włączonych wyłącznie z powodu wieku. W dostępnej literaturze nie znaleziono prac analizujących w/w parametry.

8.8. Ocena tendencji w zakresie realizacji badań prenatalnych w Polsce i w innych krajach europejskich na przestrzeni lat 1980-2010.

Odsetek pacjentek ze wskazaniem do badań diagnostycznych w porównaniu z latami osiemdziesiątymi pozostał niezmieniony (86,3% vs. 85,6%), należy jednak zwrócić uwagę na różnice między aktualnymi i przyjętymi w latach 2005-2010 wskazaniami a wskazaniami stosowanymi w latach osiemdziesiątych [Zaremba 1986]. Za wskazanie do badań diagnostycznych uważano wówczas otwartą wadę cewy nerwowej u dziecka lub rodziców, a wśród wskazań „innych” wiek pacjentki 33 i 34 lata, otwartą wadę cewy nerwowej w dalszej rodzinie oraz przez część czasu realizacji programu wiek partnera od 41 roku życia. Nie istniały wskazania związane z nieprawidłowymi wynikami badań przesiewowych, ponieważ badania te nie były w latach osiemdziesiątych dostępne. Kolejnym ograniczeniem dla wniosków wynikających z porównania obu badań jest fakt, że zespół warszawski analizę wskazań do testów diagnostycznych przeprowadził jedynie u 684 pacjentek, u których wykonano amniopunkcję i uzyskano wynik badania co stanowi 58,4% ciężarnych objętych badaniem. Również badanie dr K. Ciach opierało się na analizie wyłącznie pacjentek u których wykonano amniopunkcję.

Na przestrzeni trzydziestolecia nie stwierdzono różnic w zakresie głównej przyczyny kierowania pacjentek do Programu, jaką jest wiek od 35 roku życia. [Tab. 24]. Porównywalne wartości uzyskano również w badaniu holenderskim realizowanym w latach 2000-2009, w ramach którego 71,5% ciężarnych objęto programem z uwagi na wiek >36 lat. Również mediana i średnia wieku w momencie pierwszej wizyty u ciężarnych mających wskazania do

badan diagnostycznych nie zmieniła się istotnie. W latach 1996-2003 średnia wieku wyniosła $36,58 \pm 5,76$ lat zaś w analizowanej grupie mediana wyniosła 36,36 lat (IQR: 34,39-38,71; zakres: 15,22-48,39), a średnia $35,55 \pm 5,04$ lat. W tym samym czasie w programie holenderskim średnia wieku wynosiła 36,2 lat. W badaniu z lat osiemdziesiątych 74,2%, a w latach 2005-2010 75,6% wskazań ze względu na wiek przypadało na przedział wieku 35-39 lat, zaś odpowiednio 25,8% i 24,4% na przedział od 40 roku życia. Mimo upływu 25 lat oraz różnicy terytorialnej wartości te pozostają w obu badaniach na zbliżonym poziomie. Według danych GUS z 2010 roku zapoczątkowane w latach dziewięćdziesiątych przemiany demograficzne spowodowały między innymi przesunięcie najwyższej płodności kobiet z grupy wieku 20-24 lata do grupy 25-29 lat, a także znaczący wzrost płodności w grupie wieku 30-34 lata. [7] W roku 1980 kobiety w wieku 35-39 lat odpowiadały za 3,9% żywych urodzeń, a kobiety w wieku od 40 lat za 1,3% urodzeń. W roku 2010 odpowiednie wartości wynosiły 10,0% i 1,8%. Uzyskane dane sugerują, że podczas gdy w badaniu z lat osiemdziesiątych różnice pomiędzy liczbą pacjentek w wieku 35-39 lat i pacjentek w wieku od 40 lat odpowiadały różnicom w przypadającym na dane grupy odsetkom żywych urodzeń, to w badaniu z lat 2005-2010 kobiety w wieku od 40 lat były reprezentowane bardziej od kobiet w wieku 35-39 lat niż wynikałoby to z różnic w przypadających na nie odsetku żywych urodzeń. Z uwagi na zmieniający się w czasie analizowanego trzydziestolecia dostęp do badań przesiewowych (w tym USG) jak również niespójnych definicji pozostałych kryteriów nie jest możliwa ocena trendów w zakresie pozostałych wskazań włączenia do programu (por. Tab. 24). W badaniu z lat osiemdziesiątych istotnie większy jest udział parametrów związanych z wywiadem medycznym, gdyż tylko one mogły wskazywać na zwiększone ryzyko nieprawidłowości u młodszych kobiet w erze przed badaniami USG.

W badaniu z lat osiemdziesiątych wśród wskazań określanych jako „inne” najczęstszym wskazaniem był lęk, często związany z profesjonalnym kontaktem pracowników służby

zdrowia z dziećmi dotkniętymi chorobami uwarunkowanymi genetycznie. W ciągu dwudziestopięciolecia częstość tego wskazania spadła z 2,5% do 1,5% ($p>0,05$), jednak wciąż dla 14 pacjentek objętych niniejszym badaniem był to wystarczający powód zgłoszenia się do

Parametr	1980-84 [Zaremba]	1996-2003 [Ciach]	2005-2010
<i>Wiek >35rż</i>	431/684 (63,0%)	-	479/663 (72,2%)
<i>Wiek >34rż</i>	446/684 (65,2%)	603/783 (77,02%)	500/663 (75,4%)
<i>Nieprawidłowy wynik badania USG i/lub badań przesiewowych</i>	-	66/783 (8,4%)	182/663 (27,5%)
<i>Ryzyko urodzenia dziecka dotkniętego chorobą jednogenową lub wieloczynnikową</i>	148/684 (21,6%)	70/783 (8,9%)	77/663 (11,6%)
<i>Wystąpienie w poprzedniej ciąży aberracji chromosomowej płodu lub dziecka</i>	75/684 (11,0%)	49/783 (6,3%)	33/663 (5,0%)
<i>Stwierdzenie wystąpienia strukturalnych aberracji chromosomowych u ciężarnej lub u ojca dziecka</i>	8/684 (1,2%)	7/783 (0,9%)	7/663 (1,2%)
<i>Lęk</i>	17/684 (2,5%)	30/783 (3,8%)	12/663 (1,8%)
<i>Inne</i>	37/684 (5,4%)	20/783 (2,6%)	29/663 (4,4%)
<i>Brak wskazań do badań diagnostycznych</i>	161/1172 (13,7%)	-	173/1200 (14,4%)

Tab. 24. Porównanie wskazań do testów diagnostycznych przeprowadzonych u ciężarnych objętych programem badań prenatalnych z lat osiemdziesiątych XX wieku [Zaremba 1986], lat 1996-2003 [Ciach 2006] oraz Programu z lat 2005-2010.

[uwaga] Z uwagi na niespójne kryteria stosowanie w w/w badaniach, nie wszystkie parametry są dostępne do porównania.

Programu, pomimo nie spełniania żadnego innego kryterium. Lęk, jako osobne wskazanie był uwzględniany w kryteriach holenderskiego i hiszpańskiego programu prenatalnego [Lichtenbelt 2011, Comas 2014]. W badaniu hiszpańskim lęk okazał się drugim, po wieku, najczęstszym wskazaniem do badań diagnostycznych (28,4%).

W badaniu holenderskim z 2011 roku (dane dotyczące 10 706 prenatalnych badań diagnostycznych) wykazano, że pomiędzy rokiem 2000 a 2009 liczba wykonanych procedur inwazyjnych zmniejszyła się o połowę, natomiast w niniejszym badaniu liczba badań diagnostycznych wykonanych pomiędzy rokiem 2005 a 2010 wzrosła 2,3-krotnie, co odzwierciedla wzrost liczby pacjentek objętych Programem. Narodowy program badań przesiewowych został zainicjowany w Holandii w roku 2007, a w okresie objętym badaniem refundacja kosztów testów przesiewowych I trymestru przysługiwała wyłącznie kobietom od 36 roku życia, podczas gdy wszystkie kobiety w ciąży były informowane o możliwości przeprowadzenia badań [Lichtenbelt 2011]. Kryteria badań diagnostycznych były podobne do obowiązujących w tym samym czasie w Polsce. Spadek liczby przeprowadzanych badań diagnostycznych spowodowany był zwiększeniem dostępności do badań przesiewowych, które w przypadku wyników prawidłowych powodowały rezygnację części kobiet z badań diagnostycznych. W przypadku Polski poza brakiem refundacji testów przesiewowych dla kobiet bez wskazań do włączenia do Programu nie istnieje obowiązek informowania wszystkich kobiet w ciąży o możliwości przeprowadzenia testów przesiewowych, co nie pozwala ocenić liczby kobiet, które miały dostęp do badań poza Programem.

W Holandii 78,8% procedur inwazyjnych stanowiły amniopunkcje, 21,0% - biopsje trofoblastu, a 0,2% – kordocentezy. Natomiast pacjentki Programu z lat 2005-2010 nie miały możliwości skorzystania z biopsji trofoblastu i rutynowo korzystały z amniopunkcji, a na kordocentezę (zleconą dla 3,8% pacjentek skierowanych badania diagnostyczne), kierowano, gdy na amniopunkcję było już za późno. Częstości wskazań, a także wyniki badań w programie

holenderskim i polskich pozostawały do siebie zbliżone. Obie populacje kobiet były do siebie zbliżone także pod względem rodzajów wskazań do badań diagnostycznych oraz braku refundacji kosztów badania przesiewowego I trymestru dla kobiet niespełniających kryterium wiekowego.

W Danii przed 2004 rokiem, w którym wydano zalecenia dotyczące objęcia przesiewowymi badaniami prenatalnymi wszystkich kobiet w ciąży, badania diagnostyczne proponowane były przede wszystkim kobietom powyżej 35 roku życia lub obciążonymi chorobami dziedzicznymi. Pomiędzy 2004 a 2006 rokiem poszczególne regiony kraju wdrożyły badania przesiewowe I trymestru, a za wysokie ryzyko trisomii chromosomu 21, będące wskazaniem do badań diagnostycznych, ostatecznie przyjęto ryzyko na poziomie 1:300 i wyższe. W badaniu duńskim z 2008 roku dokonano analizy badań diagnostycznych przeprowadzonych pomiędzy rokiem 1996 a 2006 z wykorzystaniem Narodowego Rejestru Pacjentów pozwalającego na zidentyfikowanie kobiet, które skorzystały z badań prenatalnych [Vestergaard 2009]. W badanym okresie czasu liczba ciąż, w których przeprowadzono badania diagnostyczne, zmniejszyła się o 55%, a odsetek biopsji trofoblastu wśród wszystkich rodzajów procedur inwazyjnych wzrósł z 45% w roku 1996 do 69% w roku 2006. W roku 2002 75% ciąż, w których przeprowadzano badania diagnostyczne, dotyczyło kobiet powyżej 35 roku życia, natomiast w roku 2006 52% ciąż z wykonanymi badaniami dotyczyło kobiet poniżej 35 lat. Istotnie częstsze wykonywanie testów diagnostycznych u młodszych Duńek ilustruje podstawową różnicę pomiędzy programem duńskim i polskim – objęcie badaniami przesiewowymi całej populacji duńskich kobiet ciężarnych oraz oparcie wskazań do badań diagnostycznych o wyniki badań przesiewowych. [Vestergaard 2009].

Badanie hiszpańskie z 2014 roku objęło wyniki kariotypów płodów uzyskane z 11 045 badań diagnostycznych przeprowadzonych pomiędzy styczniem 1999 roku a grudniem 2011 roku. W badanym okresie czasu za wskazanie do badań diagnostycznych uznawano wiek kobiety od 35

roku życia, a w okresie 2004 – styczeń 2009 – wiek kobiety od 38 roku życia. Od stycznia 2009 roku badania przesiewowe objęły całą populację kobiet w ciąży. Wskazania te przedstawiały się nieco bardziej restrykcyjnie pod względem kryterium wiekowego i związanego z nieprawidłowymi wynikami testów przesiewowych (punkt odcięcia ustalono przy $> 1:270$), a z drugiej strony uwzględniały wskazania nie ujęte w kryteriach Programu Badań Prenatalnych w Polsce np. lęk kobiety lub podejrzenie choroby zakaźnej. Najczęstszym wskazaniem do badań diagnostycznych był zaawansowany wiek kobiety (33,3%), następnie lęk (28,4%). Zwraca uwagę zwraca znacząco niższy niż w niniejszym badaniu odsetek kobiet kierowanych na badania diagnostyczne z powodu wieku, a także niezwykle wysoki odsetek kobiet kierowanych z powodu lęku. Pomiędzy rokiem 1999 a 2009 w badaniu hiszpańskim liczba badań diagnostycznych zmalała z 49% do 12%, wzrosła jednak liczba badań wykonywanych z powodu lęku pacjentki (z 22% do 55%). Liczba stwierdzonych aberracji chromosomowych wyniosła 3,8% (3,2% określonych jako znaczące klinicznie) i wzrosła z 2,5% do 5,9%. W przeciągu 13 lat liczba przeprowadzonych badań przesiewowych wzrosła z 57% do 89%. [Comas 2014]

Przedstawione powyżej analizy programów prenatalnych realizowanych w wybranych krajach europejskich w okresie czasowo zbliżonym do okresu czasu analizowanego w niniejszej pracy ukazują ewolucję programów w kierunku objęcia przesiewowymi badaniami prenatalnymi całej populacji kobiet ciężarnych, co nadal nie zostało zrealizowane w Polsce i co w omówionych powyżej badaniach europejskich spowodowało zmniejszanie się liczby badań diagnostycznych oraz zwiększenie odsetka kariotypów nieprawidłowych w wyselekcjonowanej na podstawie wyników testów przesiewowych podgrupie ciężarnych. Różnice pomiędzy poszczególnymi krajami dotyczyły rodzaju wskazań do badań diagnostycznych, przy czym zwraca uwagę wyodrębnienie wskazania psychologicznego związanego z lękiem kobiety, nie uwzględnione we kryteriach NFZ włączenia do Programu.

8.9. Podsumowanie

W niniejszej pracy dokonano analizy losowo wybranych 1200 pacjentek Programu Badań Prenatalnych z lat 2005-2010. 59,6% pacjentek w momencie pierwszej wizyty ukończyło 35 rok życia, a co czwarta pacjentka pochodziła ze wsi (24,7%). Najczęstszym wskazaniem do włączenia do Programu Badań Prenatalnych był wiek kobiety od 35 roku życia (64,6% pacjentek), a drugim co do częstości – nieprawidłowy wynik badania USG płodu i/lub testów przesiewowych (22,0% pacjentek). 9,3% pacjentek zostało skierowanych do Programu Badań Prenatalnych wyłącznie z powodu wskazań nieuwzględnionych w wytycznych NFZ dotyczących realizacji Programu. 28,5% pacjentek, mających wskazania do badań diagnostycznych i możliwość podjęcia decyzji, odmówiło poddania się badaniom. Odsetek nieprawidłowych wyników badania kariotypu płodu wśród pacjentek, dla których uzyskano wynik badania cytogenetycznego płodu, wyniósł 7,1%, a w przypadku badań przeprowadzonych wyłącznie z powodu wieku – 3,9%. Wśród pacjentek Programu nadreprezentowane były mieszkanki Trójmiasta (48,7% pacjentek), a niedoreprezentowane były pacjentki ze wsi i terenów oddalonych terytorialnie od Trójmiasta. Pacjentki skierowane do Programu wyłącznie z powodu wieku od 35 lat stanowiły wyselekcjonowaną grupę odbiegającą pod względem profilu demograficznego od ogółu pacjentek i danych populacyjnych.

W ciągu ostatnich 30 lat realizowany w Polsce program badań prenatalnych ewoluował zarówno pod względem kryteriów włączenia do programu oraz rodzaju oferowanych badań, co odzwierciedla postęp wiedzy medycznej, jak również pod względem dostępności badań prenatalnych dla kobiet w ciąży. Niedostępne w latach osiemdziesiątych testy przesiewowe umożliwiły dostęp do badań diagnostycznych kobietom z wysokim ryzykiem aberracji chromosomowej płodu w testach przesiewowych, jednak badania prenatalne w ramach Programu nadal nie obejmują całej populacji kobiet ciężarnych, co stoi w sprzeczności z

zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. Na potrzebę objęcia programem badań prenatalnych całej populacji kobiet w ciąży zwraca uwagę raport Najwyższej Izby Kontroli, podkreślający fakt, że więcej dzieci z wadami wrodzonymi rodzą matki poniżej 35 roku życia, a schematy przyjęte w Unii Europejskiej gwarantują w większości krajów bezpłatne badania przesiewowe wszystkim kobietom ciąży (Badania Prenatalne w Polsce. Informacja o wynikach kontroli. Najwyższa Izba Kontroli. Warszawa, 2016. Nr ewid. 21/2016/P/15/073/LKA). Podczas gdy w latach osiemdziesiątych program badań prenatalnych obejmował jedynie Warszawę i ówczesne województwo stołeczne, w chwili obecnej Program realizowany jest we wszystkich województwach w Polsce, aczkolwiek wyniki raportu NIK z 2016 roku wykazały różnice pomiędzy województwami w odsetku uprawnionych kobiet korzystających z Programu (41-54% w województwach z dużą liczbą realizatorów równomiernie rozmieszczonych w regionie i około 3% przy niskiej liczbie realizatorów skupionych w głównych miastach regionu). Zgodnie z danymi zawartymi w wyżej wymienionym raporcie w województwie pomorskim w roku 2012 z Programu Badań Prenatalnych skorzystało 11,67% kobiet w ciąży, a w roku 2015 – 12%, przy najniższych wartościach dla województwa lubelskiego (w 2015 roku – 8%), a najwyższych – dla województwa śląskiego (w roku 2015 – 54%). W celu zwiększenia odsetka kobiet korzystających z Programu konieczne jest zwrócenie uwagi na potrzebę zniwelowania istniejących różnic związanych z oddaleniem terytorialnym od ośrodków realizujących Program oraz utrudnionym dostępem do opieki ginekologiczno-położniczej, jak również zwiększenie świadomości pacjentek poprzez odpowiednie programy informacyjno-edukacyjne.

9. WNIOSKI

1. W latach 2005-2010 najczęstszym wskazaniem do włączenia do Programu Prenatalnego był wiek ciężarnej kobiety od 35 roku życia (65%), następnie zaś nieprawidłowe wyniki prenatalnego badania USG i/lub testów przesiewowych (22%).
2. Wśród pacjentek Programu niedoreprezentowane były mieszkanki wsi i powiatów odległych terytorialnie od Trójmiasta, co wskazuje na ich wykluczenie komunikacyjne.
3. Do Programu istotnie wcześniej zgłaszały się pacjentki z obciążonym wywiadem medycznym zarówno dotyczącym występowania w rodzinie chorób genetycznych, jak i chorób przewlekłych, co wskazuje na prawidłowe prowadzenie tych pacjentek i ich edukację przez lekarzy innych specjalności.
4. Wśród kobiet skierowanych na badania prenatalne z powodu wieku > 35rż, szybciej zgłaszały się pacjentki w ciąży pierwszej, co wskazuje na wysoką potrzebę psychologiczną badań prenatalnych w tej grupie.
5. Decyzję o odmowie badania diagnostycznego istotnie częściej podejmują kobiety skierowanie do Programu wyłącznie z powodu wieku i posiadające prawidłowy wynik badania przesiewowego (zwłaszcza w przedziale 35-39 lat) oraz pacjentki które zgłaszały trudności w zajściu w ciążę.
6. Wprowadzenie testów przesiewowych do procedury opieki nad pacjentką w ciąży umożliwiło lepsze określenie grupy kobiet ciężarnych z wysokim ryzykiem nieprawidłowości kariotypu płodu.

10. STRESZCZENIE

Wady wrodzone oraz choroby genetyczne występują w 3-5% ciąży, w tym nieprawidłowości chromosomów z częstością 1 na 150 żywych urodzeń. Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników każdej ciężarnej kobiecie w Polsce, niezależnie od wieku, należy zaproponować skorzystanie z przesiewowych badań nieinwazyjnych w kierunku najczęściej występujących aberracji chromosomowych oraz wad wrodzonych. Program Badań Prenatalnych, realizowany w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia, skierowany jest zaś do kobiet z grup podwyższonego ryzyka, którym oferowana jest możliwość skorzystania zarówno z badań przesiewowych, jak również z badań diagnostycznych.

Celem niniejszego badania było scharakteryzowanie populacji ciężarnych kobiet objętych Programem Badań Prenatalnych pod względem czynników społecznych-demograficznych oraz obciążeń zdrowotnych, w tym czynników związanych z przebiegiem ciąży i prokreacją.

Badaniem objęto grupę 1200 pacjentek wyłonionych losowo z całkowitej liczby około 2800 pacjentek objętych opieką Programu Badań Prenatalnych realizowanego przez Klinikę Położnictwa Katedry Perinatologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2005-2010. Dane demograficzne oraz medyczne uzyskano z wywiadów lekarskich, w tym ankiet wypełnianych przez pacjentki, a także z kart wywiadu położniczego zbieranego przed wykonaniem badania diagnostycznego.

Wyniki przeprowadzonych analiz umożliwiły zróżnicowanie pacjentek pod względem wieku, miejsca zamieszkania oraz wykształcenia, a także pozwoliły na porównanie badanej populacji z danymi demograficznymi dla polskiej populacji. Analizie poddano również obciążenia medyczne pacjentek oraz parametry z wywiadu związane z prokreacją oraz przebiegiem obecnej ciąży. Badaną grupę opisano pod względem rodzaju i częstości wskazań do włączenia do Programu, jak również nieprawidłowości stwierdzanych w wynikach zleconych badań prenatalnych. Ponadto przeprowadzono ocenę dostępności badań prenatalnych w oparciu o

profil społeczno-demograficzny pacjentek oraz opisano trendy, które wystąpiły w kolejnych latach realizacji Programu. Uzyskane dane porównano z wynikami pierwszego w Polsce programu badań prenatalnych dla Warszawy i ówczesnego województwa stołecznego, zrealizowanego z ciągu czterech lata w latach osiemdziesiątych XX wieku.

W analizowanych materiale 59,6% pacjentek miało ukończony 35 rok życia, a 24,7% kobiet pochodziło ze wsi. Większość pacjentek została spełniała kryterium włączenia do Programu, jakim jest ukończenie 35 roku życia w danym roku kalendarzowym (64,6%). Drugim co do częstości powodem włączenia pacjentki do Programu były nieprawidłowe wyniki badania USG płodu i/lub testów przesiewowych (22,0% kobiet), natomiast 9,3% kobiet zostało skierowanych do Programu wyłącznie z powodów nieuwzględnionych w wytycznych NFZ. Badanie wykazało nadreprezentację wśród pacjentek Programu mieszkank Trójmiasta (blisko połowa kobiet) oraz niedoreprezentację kobiet ze wsi i obszarów oddalonych terytorialnie do Trójmiasta, co wskazuje na ich komunikacyjne wykluczenie. Odsetek odmów wśród pacjentek, które miały możliwości zdecydowania o poddaniu się badaniom diagnostycznym, wyniósł 28,5%. Częściej odmawiały kobiety włączone do Programu z powodu wieku i posiadające prawidłowy wynik badania przesiewowego (zwłaszcza w przedziale 35-39 lat) oraz pacjentki, które zgłaszały trudności z zajściem w ciążę. Nieprawidłowe wyniki badania kariotypu płodu stanowiły 7,1% uzyskanych wyników (w tym w przypadku pacjentek włączonych do Programu wyłącznie z powodu wieku – 3,9%). Pacjentki włączone do Programu wyłącznie z powodu wieku stanowiły wyselekcjonowaną grupę pod względem profilu demograficznego w porównaniu z ogółem pacjentek i danymi populacyjnymi. Do poradni genetycznej częściej zgłaszały się kobiety z obciążonym wywiadem medycznym, a wśród kobiet od 35 roku życia, kobiety w ciąży pierwszej. Wprowadzenie testów przesiewowych pozwoliło na lepsze określenie grupy kobiet z wysokim ryzykiem stwierdzenia nieprawidłowości w kariotypie płodu.

11. PIŚMIENNICTWO

- Abdo N, Ibraheem N, Obeidat N, et al. Knowledge, Attitudes, and Practices of Women Toward Prenatal Genetic Testing. *Epigenet Insights*. 2018;11:2516865718813122.
- Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):16-26.
- Allred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, Alfirevic Z. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD012599.
- Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J*. 2015;36(4):399-406.
- Allison SJ, Stafford J, Anumba DO. The effect of stress and anxiety associated with maternal prenatal diagnosis on feto-maternal attachment. *BMC Womens Health*. 2011;11:33.
- van den Berg M, Timmermans DR, ten Kate LP, van Vugt JM, van der Wal G. Informed decision making in the context of prenatal screening. *Patient Educ Couns*. 2006;63(1-2):110-117.
- Baldacci S, Gorini F, Santoro M, Pierini A, Minichilli F, Bianchi F. Environmental and individual exposure and the risk of congenital anomalies: a review of recent epidemiological evidence. *Epidemiol Prev*. 2018;42(3-4 Suppl 1):1-34.
- Bittles AH, Petterson BA, Sullivan SG, Hussain R, Glasson EJ, Montgomery PD. The influence of intellectual disability on life expectancy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57:M470–M472.
- Bomba-Opoń D, Hirnle L, Kalinka J, Seremak-Mrozikiewicz A. Suplementacja folianów w okresie przedkoncepcyjnym, w ciąży i połogu. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. *Gin Perinat Prakt*. 2017; 2(5):210–214.
- Bonalumi S, Trapanese A, Santamaria A, D'Emidio L, Mobili L. Cytomegalovirus infection in pregnancy: review of the literature. *J Prenat Med*. 2011;5(1):1-8.
- Boyd PA, Devigan C, Khoshnood B, et al. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. *BJOG*. 2008;115(6):689-696.
- Boyd PA, Rounding C, Chamberlain P, Wellesley D, Kurinczuk JJ. The evolution of prenatal screening and diagnosis and its impact on an unselected population over an 18-year period. *BJOG*. 2012;119(9):1131-1140.
- Brajenović-Milić B, Martinac Dorčić T, Kuljanić K, Petrović O. Stress and anxiety in relation to amniocentesis: do women who perceive their partners to be more involved in pregnancy feel less stressed and anxious? *Croat Med J*. 2010;51(2):137-143.
- Brock DJ, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet*. 1972;2(7770):197-199.

- Brock DJ, Bolton AE, Monaghan JM. Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum-alpha-fetoprotein measurement. *Lancet*. 1973;2(7835):923-924.
- Brucker MC, King TL. The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *J Midwifery Womens Health*. 2017;62(3):308-316.
- Caba L, Rusu C, Butnariu L, Panzaru M, Braha E, Volosciuc M, Popescu R, Gramescu M, Bujoran C, Martiniuc V, Covic M, Gorduza EV. Phenotypic variability in Patau syndrome. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2013;117(2):321-327.
- Caleshu C, Shiloh S, Price C, Sapp J, Biesecker B. Invasive prenatal testing decisions in pregnancy after infertility. *Prenat Diagn*. 2010;30(6):575-581
- Canick JA, MacRae AR. Second trimester serum markers. *Semin Perinatol*. 2005;29(4):203-208.
- Carlson A, Norwitz ER, Stiller RJ. Cytomegalovirus infection in pregnancy: should all women be screened? *Rev Obstet Gynecol*. 2010;3(4):172-179.
- Carlson LM, Vora NL. Prenatal Diagnosis: Screening and Diagnostic Tools. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017;44(2):245-256.
- Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:81.
- Chaudhry SA, Gad N, Koren G. Toxoplasmosis and pregnancy. *Can Fam Physician*. 2014;60(4):334-336.
- Ciach K. Przebieg ciąży i porodów po amniopunkcji genetycznej. Rozprawa doktorska. Akademia Medyczna w Gdańsku, 2006.
- Chilaka VN, Konje JC, Stewart CR, Narayan H, Taylor DJ. Knowledge of Down syndrome in pregnant women from different ethnic groups. *Prenat Diagn*. 2001;21(3):159-164.
- Claussen U, Voigt HJ, Ulmer R, Beinder E. [Rapid karyotyping in the 2nd and 3rd trimester: results and experiences]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1995;55(1):41-48.
- Cífková R, Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K. Nadciśnienie tętnicze a ciąża. *Chor Serca Naczyń*. 2005;2(2):65-71.
- Comas C, Echevarria M, Rodríguez I, Serra B, Cirigliano V. Prenatal invasive testing: a 13-year single institution experience. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(12):1209-12.
- Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Committee on Genetics, and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2016;127(5):e123-137.
- de Crespigny L, Robinson HP, Ngu A. Pain with amniocentesis and transabdominal CVS. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1990;30(4):308-309.
- Crombag NM, Boeije H, Iedema-Kuiper R, Schielen PC, Visser GH, Bensing JM. Reasons for accepting or declining Down syndrome screening in Dutch prospective mothers within the

context of national policy and healthcare system characteristics: a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):121.

Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet*. 1984;1(8383):926-929.

Czajkowski K, Malinowska-Polubiec A, Sotowska A, Świetlik A, Zaręba-Szczudlik J, Tołłoczko J, Kornacka MK. Niepowodzenia położnicze w cukrzycy przedciążowej. *Klin Perinatol Ginekol*. 2007;43(3):32-35.

Dahl K, Hvidman L, Jørgensen FS, Kesmodel US. Knowledge of prenatal screening and psychological management of test decisions. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(2):152-157.

Dey M, Sharma S, Aggarwal S. Prenatal screening methods for aneuploidies. *N Am J Med Sci*. 2013;5(3):182-190.

Durand MA, Stiel M, Boivin J, Elwyn G. Information and decision support needs of parents considering amniocentesis: interviews with pregnant women and health professionals. *Health Expect*. 2010;13(2):125-138.

Elwyn G, Gray J, Clarke A. Shared decision making and non-directiveness in genetic counselling. *J Med Genet*. 2000;37(2):135-138.

EUROCAT Working Group. EUROCAT Special Report: Prenatal Screening Policies in Europe. EUROCAT Central Registry, University of Ulster, 2005.

EUROCAT Working Group. EUROCAT Special Report: Prenatal Screening Policies in Europe 2010. EUROCAT Central Registry, University of Ulster, 2010.

Fransen MP, Essink-Bot ML, Oenema A, Mackenbach JP, Steegers EA, Wildschut HI. Ethnic differences in determinants of participation and non-participation in prenatal screening for Down syndrome: a theoretical framework. *Prenat Diagn*. 2007;27(10):938-950.

Gabbay-Benziv R, Reece EA, Wang F, Yang P. Birth defects in pregestational diabetes: Defect range, glycemic threshold and pathogenesis. *World J Diabetes*. 2015;6(3):481-488

Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, McGillivray G; International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(2):256-268.

Godino L, Turchetti D, Skirton H. A systematic review of factors influencing uptake of invasive fetal genetic testing by pregnant women of advanced maternal age. *Midwifery*. 2013;29(11):1235-1243.

Godino L, Pompilii E, D'Anna F, Morselli-Labate AM, Nardi E, Seri M, Rizzo N, Pilu G, Turchetti D. Attitudes of women of advanced maternal age undergoing invasive prenatal diagnosis and the impact of genetic counselling. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(3):331-337.

Grant SS. Prenatal genetic screening. *Online J Issues Nurs*. 2000;5(3):2.

Green JM, Hewison J, Bekker HL, Bryant LD, Cuckle HS. Psychosocial aspects of genetic screening of pregnant women and newborns: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2004;8(33):iii, ix-x, 1-109.

Grinshpun-Cohen J, Miron-Shatz T, Berkenstet M, Pras E. The limited effect of information on Israeli pregnant women at advanced maternal age who decide to undergo amniocentesis. *Isr J Health Policy Res.* 2015A;4:23.

Grinshpun-Cohen J, Miron-Shatz T, Ries-Levavi L, Pras E. Factors that affect the decision to undergo amniocentesis in women with normal Down syndrome screening results: it is all about the age. *Health Expect.* 2015B;18(6):2306-17.

Hahnemann N. Early prenatal diagnosis; a study of biopsy techniques and cell culturing from extraembryonic membranes. *Clin Genet.* 1974;6(4):294-306.

Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Cunningham GC, Lustig LS, Boyd PA. Reducing the need for amniocentesis in women 35 years of age or older with serum markers for screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(3):163-9.

Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Foster DL, Neveux LM. Second trimester screening for Down's syndrome using maternal serum dimeric inhibin A. *J Med Screen.* 1998;5(3):115-119.

Hamza A, Herr D, Solomayer EF, Meyberg-Solomayer G. Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73(12):1241-1246.

Harris A, Monga M, Wicklund CA, Robbins-Furman PJ, Strecker MN, Doyle NM, Mastrobattista J. Clinical correlates of pain with amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(2):542-545.

Hashami HA, Bataclan MF, Mathew M, Krishnan L. Caudal regression syndrome with partial agenesis of the corpus callosum and partial lobar holoprosencephaly: Case report. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2010;10(1):89-93.

Hayeems RZ, Campitelli M, Ma X, Huang T, Walker M, Guttmann A. Rates of prenatal screening across health care regions in Ontario, Canada: a retrospective cohort study. *CMAJ Open.* 2015;3(2):E236-43.

Hendrix M, Arits J, Bannink R, van Montfoort A, Willekes C, den Hartog J, Al-Nasiry S. The choice for invasive prenatal tests after subfertility. *Hum Fertil (Camb).* 2018. doi: 10.1080/14647273.2018.1517238.

Hubalewska-Dydejczyk A, Lewiński A, Milewicz A, Radowski S, Poręba R, Karbownik-Lewińska M, Kostecka-Matyja M, Trofimiuk-Müldner M, Pach D, Zygmunt A. Postępowanie w chorobach tarczycy u kobiet w ciąży. *Endokrynol Pol.* 2011;62(4): 362-381.

Johnston J, Farrell RM, Parens E. Supporting Women's Autonomy in Prenatal Testing. *N Engl J Med.* 2017;377(6):505-507.

Kan AS, Lau ET, Tang WF, Chan SS, Ding SC, Chan KY, Lee CP, Hui PW, Chung BH, Leung KY, Ma T, Leung WC, Tang MH. Whole-genome array CGH evaluation for replacing prenatal karyotyping in Hong Kong. *PLoS One*. 2014;9(2):e87988.

Kanadys MW, Leszczyńska-Go, Jędrych M, et al. Ryzyko porodu przedwczesnego u kobiet ciężarnych. *Perinatol Neonatol Ginekol*. 2011;4:213–222.

Kaspersky E, Wierzba J, Limon J, Latos-Bieleńska A, Czauderna P. Epidemiologia wrodzonych wad rozwojowych zarejestrowanych w województwie pomorskim w latach 2003-2205. *Ann Acad Gedan*. 2008;38:25-35.

Kersten I, Lange AE, Haas JP, Fusch C, Lode H, Hoffmann W, Thyrian JR. Chronic diseases in pregnant women: prevalence and birth outcomes based on the SNIp-study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:75.

Klages K, Kundu S, Erlenwein J, Elsaesser M, Hillemanns P, Scharf A, Staboulidou I. Maternal anxiety and its correlation with pain experience during chorion villus sampling and amniocentesis. *J Pain Res*. 2017;10:591-600.

Kleinveld JH, Timmermans DR, de Smit DJ, Adér HJ, van der Wal G, ten Kate LP. Does prenatal screening influence anxiety levels of pregnant women? A longitudinal randomised controlled trial. *Prenat Diagn*. 2006;26(4):354-361.

Knapik D, Światała J, Olejek A. Pęknięcie błon płodowych przed 34 tygodniem ciąży jako problem medyczny. *Ginekol Pol*. 2016;87:211-216.

Kosec V, Zec I, Tislarić-Medenjak D, Kuna K, Simundić AM, Lajtman-Krizaić M, Lovrić B, Mimica M, Estatiev ZK, Borgudan V. Pregnant women's knowledge and attitudes to prenatal screening for fetal chromosomal abnormalities: Croatian multicentric survey. *Coll Antropol*. 2013;37(2):483-489.

Kovaleva NV. 2010. Germ-line transmission of trisomy 21: data from 80 families suggest an implication of grandmaternal age and a high frequency of female-specific trisomy rescue. *Mol Cytogenet*. 2010;3:7.

Kowalczyk D, Więcek J, Guzikowski W, Ośko A. Analiza przebiegu ciąży i porodu po amniopunkcji genetycznej u kobiet po 35. roku życia. *Ginekol Pol*. 2011;2:738-742.

Kowalska A. Niedoczynność tarczycy podczas ciąży. *Med Dopl*, 2017;4.

Kozanian OO, Rohac DJ, Bavadian N, Corches A, Korzus E, Huffman KJ. Long-Lasting Effects of Prenatal Ethanol Exposure on Fear Learning and Development of the Amygdala. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:200.

Kullander S, Sandahl B. Fetal chromosome analysis after transcervical placental biopsies during early pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1973;52(4):355-9.

Krajewska N. Leki a ciąża. *Gazeta Farmaceutyczna*, 2014;5:26-28.

Lichtenbelt KD, Alizadeh BZ, Scheffer PG, Stoutenbeek P, Schielen PC, Page-Christiaens LC, Schuring-Blom GH. Trends in the utilization of invasive prenatal diagnosis in The Netherlands during 2000-2009. *Prenat Diagn.* 2011;31(8):765-72.

Leung TY, Chan LW, Law LW, Sahota DS, Fung TY, Leung TN, Lau TK. First trimester combined screening for Trisomy 21 in Hong Kong: outcome of the first 10,000 cases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(4):300-304.

Lockwood CJ. Analiza pozakomórkowego DNA: preferowany sposób wykrywania aneuploidii u płodu. *Gin po Dypl.* 2014;16(4):43-45.

Lou S, Mikkelsen L, Hvidman L, Petersen OB, Nielsen CP. Does screening for Down's syndrome cause anxiety in pregnant women? A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(1):15-27.

Łaczmańska I, Stembalska A. Non-invasive Fetal Trisomy (NIFTY) test in prenatal diagnosis. *Ginekol Pol.* 2014;85(4):300-303.

Maxwell S, Brameld K, Bower C, Dickinson JE, Goldblatt J, Hadlow N, Hewitt B, Murch A, Murphy A, Stock R, O'Leary P. Socio-demographic disparities in the uptake of prenatal screening and diagnosis in Western Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51(1):9-16.

Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148(7):886-894.

Michels TC, Tiu AY. Second trimester pregnancy loss. *Am Fam Physician.* 2007;76(9):1341-1346.

Moczulska H, Borowiec M, Sieroszewski P. Zastosowanie testu oceny wolnego DNA płodu w diagnostyce prenatalnej na podstawie rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka – uwagi praktyczne. *Gin Perinat Prakt.* 2016,1(1):10–12.

Moczulska H, Pesz K, Gach A, Borowiec M, Sieroszewski P, Sąsiadek M, Jakubowski L, Wielgoś M. Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka i Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników w sprawie zlecania i interpretacji wyników badań pod kątem wariantów genetycznych w genie MTHFR. *Gin Perinat Prakt.* 2017,2(5):234–238.

Nagańska E. Teratogeny wpływ leków przeciwpadaczkowych. *Pol Prz Neurol* 2012;8(3):129-135.

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(6831):867-869.

Noble PL, Abrahams HD, Snijders RJ, Sherwood R, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomy 21 in the first trimester of pregnancy: maternal serum free beta-hCG and fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6(6):390-395.

Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000;320(7251):1708-1712.

Park SY, Jang IA, Lee MA, Kim YJ, Chun SH, Park MH. Screening for chromosomal abnormalities using combined test in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59(5):357-366.

Piotrowski K, Studniak E, Halec W, Pasińska M, Juraszek A, Celewicz Z, Węgrzynowski J, Zajaczek S. Wyniki nieinwazyjnych i inwazyjnych badań prenatalnych u 2364 ciężarnych diagnozowanych w dwóch różnych ośrodkach. *Pediatr Pol* 2007;82(4):284-291.

Petersson K, Lindkvist M, Persson M, Conner P, Åhman A, Mogren I. Prenatal diagnosis in Sweden 2011 to 2013-a register-based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):365.

Posthumus AG, Peters IA, Borsboom GJ, Knapen MFCM, Bonsel GJ. Inequalities in uptake of prenatal screening according to ethnicity and socio-economic status in the four largest cities of the Netherlands (2011-2013). *Prenat Diagn*. 2017;37(10):959-967.

Raport „Zachowania zdrowotne kobiet w ciąży”. „Profilaktyczny program w zakresie przeciwdziałania uzależnieniu od alkoholu, tytoniu i innych środków psychoaktywnych”. Instytut Medycyny Wsi im. Witolda Chodźki. Lublin, 2013.

Raport „Zdrowie kobiet w wieku prokreacyjnym 15–49 lat. Polska 2006”, Program Narodów Zjednoczonych ds. Rozwoju, Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2006.

Qi QW, Jiang YL, Zhou XY, Liu JT, Yin J, Bian XM. Genetic counseling, prenatal screening and diagnosis of Down syndrome in the second trimester in women of advanced maternal age: a prospective study. *Chin Med J*. 2013;126(11):2007-2010.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w zakresie diagnostyki prenatalnej. *Ginekol Pol*. 2009;80:390-393.

Rekomendacje Sekcji Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie przesiewowej diagnostyki ultrasonograficznej w ciąży o przebiegu prawidłowym – 2015 r. *Ginekol Pol*. 2015;86:551-559.

Rink BD, Norton ME. Screening for fetal aneuploidy. *Semin Perinatol*. 2016;40(1):35-43.

Russo ML, Blakemore KJ. A historical and practical review of first trimester aneuploidy screening. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19(3):183-187.

Sadlecki P, Grabiec M, Walentowicz P, Walentowicz-Sadlecka M. Why do patients decline amniocentesis? Analysis of factors influencing the decision to refuse invasive prenatal testing. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):174.

Schaelike M, Kossakiewicz M, Kossakiewicz A, Schild RL. Examination of a first-trimester Down syndrome screening concept on a mix of 11,107 high- and low-risk patients at a private center for prenatal medicine in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;144(2):140-5.

Seely EW, Ecker J. Chronic Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med* 2011; 365:439-446.

Sieroszewski P, Bober Ł, Kłosiński W. Zakażenia podczas ciąży. *Perinat Neonat Ginekol.* 2012;5(2):65-84.

Sfakianaki AK. Witaminy w czasie ciąży: przydatne czy przereklamowane? *Ginekologia po Dyplomie* 2013;15 (1):11-20.

Sieroszewski P, Słowakiewicz K, Perenc M. Interpretacja fałszywie dodatnich wyników biochemicznych testów prenatalnych. *Ginekol Pol.* 2010;81:210-214.

Sharda S, Phadke SR. Uptake of invasive prenatal diagnostic tests in women after detection of soft markers for chromosomal abnormality on ultrasonographic evaluation. *J Perinatol.* 2007;27(9):550-555.

Skirton H, Goldsmith L, Jackson L, Lewis C, Chitty L. Offering prenatal diagnostic tests: European guidelines for clinical practice [corrected]. *Eur J Hum Genet.* 2013;22(5):580-586.

Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicenter project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10e14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet.* 1998;352(9125):343-346.

Spencer K, Macri JN, Aitken DA, Connor JM. Free beta-hCG as first-trimester marker for fetal trisomy. *Lancet* 1992;339:1480.

Stasieluk A, Langowicz I, Kosińska-Kaczyńska K, Pietrzak B, Wielgoś M. Czy epidemia cięć cesarskich jest wykładnikiem liberalizacji wskazań? *Ginekol Pol.* 2012;83;604-608.

Steele MW, Breg WR Jr. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet.* 1966;1(7434):383-385.

Stupak A, Kwaśniewski W, Kwaśniewska A. Opieka przedkoncepcyjna – kiedy i dla kogo? *Gin po Dypl.* 2018;5:52-62.

Stefansdottir V, Skirton H, Jonasson K, Hardardottir H, Jonsson JJ. Effects of knowledge, education, and experience on acceptance of first trimester screening for chromosomal anomalies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(7):931-938.

Stembalska A, Łaczmńska I, Dudarewicz L. Test PAPP-A – prenatalne badanie skriningowe aneuploidii chromosomów 13, 18 i 21. *Perinat Neonat Ginekol.* 2011;4(1):49-53.

Suntornlimsiri W, Naunkeaw K. Clinical correlates of pain with second-trimester genetic amniocentesis. *J Med Assoc Thai.* 2009;92(12):1567-1572.

Szejniuk W, Szymankiewicz M. Makrosomia i inne zaburzenia występujące u noworodka matki z cukrzycą. *Perinat Neonat Ginekol.* 2008;1(4);253-259.

Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia, tom 1, zeszyt 4, 253- 259, 2008.

Śmigiel R, Pesz KA, Czermarmazowicz H, Makowska I, Kozłowska J, Ślęzak R, Stembalska A, Łaczmńska I, Jakiel A, Sąsiadek MM. Rapid-FISH – fast and reliable method of detecting

common numerical chromosomal aberrations in prenatal diagnosis. *Ginekol Pol* 2007;78(12):952-955.

Tańska K, Gietka-Czernel M. Ciąża u kobiety z nadczynnością tarczycy. *Post N Med* 2017; 30(12): 689-693.

Tinker SC, Gilboa S, Reefhuis J, Jenkins MM, Schaeffer M, Moore CA. Challenges in Studying Modifiable Risk Factors for Birth Defects. *Curr Epidemiol Rep.* 2015;2(1):23-30.

Vassy C, Rosman S, Rousseau B. From policy making to service use. Down's syndrome antenatal screening in England, France and the Netherlands. *Soc Sci Med.* 2014;106:67-74.

Vayssière C, Haumonte JB, Chantry A, Coatleven F, Debord MP, Gomez C, Le Ray C, Lopez E, Salomon LJ, Senat MV, Sentilhes L, Serry A, Winer N, Grandjean H, Verspyck E, Subtil D. Prolonged and post-term pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;169(1):10-106.

Vergani P, Locatelli A, Biffi A, Ciriello E, Zagarella A, Pezzullo JC, Ghidini A. Factors affecting the decision regarding amniocentesis in women at genetic risk because of age 35 years or older. *Prenat Diagn.* 2002;22(9):769-774.

Vestergaard CH, Lidegaard Ø, Tabor A. Invasive prenatal diagnostic practice in Denmark 1996 to 2006. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(3):362-365.

Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ.* 1988;297(6653):883-887.

Wald N, Stone R, Cuckle HS, Grudzinskas JG, Barkai G, Brambati B, et al. First trimester concentrations of pregnancy associated plasma protein A and placental protein 14 in Down's syndrome. *BMJ* 1992;305:28.

Wieacker P, Steinhard J. The prenatal diagnosis of genetic diseases. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(48):857-862.

Wilmer E, Chai S, Kroumpouzos G. Drug safety: Pregnancy rating classifications and controversies. *Clin Dermatol.* 2016;34(3):401-409.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research 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(11):1-77.

Wilson RD; SOGC GENETICS COMMITTEE; SPECIAL CONTRIBUTOR. Prenatal screening, diagnosis, and pregnancy management of fetal neural tube defects. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(10):927-939.

Wiśniewska K. Pierwotna profilaktyka wrodzonych wad rozwojowych poprzez suplementację diety kwasem foliowym na terenie powiatu poznańskiego i miasta Poznań w latach 2005-2009. Rozprawa doktorska. Poznań, 2014.

Wójtowicz E, Duda-Biernacka B. Czynniki ryzyka wystąpienia niskiej urodzeniowej masy ciała (LBW) dziecka – regresja logistyczna. *Med Og Nauk Zdr.* 2015; 21(3): 244–249.

Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A; Danish Fetal Medicine Study Group. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first-trimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147,987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):38-44.

Yadav RK, Maity S, Saha. S. A review on TORCH: groups of congenital infection during pregnancy. *JSIR* 2014;3(2):258-264.

Zaremba J [red.] Program badań prenatalnych dla Warszawy i województw stołecznego. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, 1986.

11.1. Źródła internetowe

1. Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2018 r. Stan w dniu 30 VI. GUS. stat.gov.pl; stan na dzień 20.05.2019.
2. Rocznik Demograficzny 2018. GUS. stat.gov.pl; stan na dzień 20.05.2019
3. Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej 2018. GUS. GUS. stat.gov.pl; stan na dzień 20.05.2019.
4. Raport z wyników Narodowego Spisu Powszechnego Ludności i Mieszkań 2002. GUS. GUS. stat.gov.pl; stan na dzień 20.05.2019.
5. Raport z wyników. Narodowy Spis Powszechny Ludności i Mieszkań 2011. GUS. stat.gov.pl; stan na dzień 20.05.2019.
6. Województwo pomorskie 2006. Podregiony, powiaty, gminy. GUS. gdansk.stat.gov.pl; stan na dzień 20.05.2019.
7. Województwo pomorskie 2011. Podregiony, powiaty, gminy. GUS. gdansk.stat.gov.pl; stan na dzień 20.05.2019.
8. Podział administracyjny województwa pomorskiego w 2017 r. GUS. gdansk.stat.gov.pl; stan na dzień 20.05.2019
9. Dane wojewódzkie. Źródło: Rocznik statystyczny województwa pomorskiego 2006. GUS. gdansk.stat.gov.pl; stan na dzień 20.05.2019.
10. Rocznik Statystyczny Województwa Pomorskiego 2011. GUS. gdansk.stat.gov.pl; stan na dzień 20.05.2019.
11. Ludność w województwie pomorskim. Stan i struktura demograficzno-społeczna. Narodowy Spis Powszechny Ludności 2011. GUS. gdansk.stat.gov.pl; stan na dzień 20.05.2019.
12. Podstawowe informacje o rozwoju demograficznym Polski w latach 2000-2010. GUS. stat.gov.pl; stan na dzień 20.05.2019.
13. Podstawowe informacje o sytuacji demograficznej Polski w 2011 roku. GUS. stat.gov.pl; stan na dzień 02.06.2019.
14. Raport z ogólnopolskiego badania ankietowego na temat postaw wobec palenia papierosów. Kantor Public dla Głównego Inspektoratu Sanitarnego. 2017. gis.gov.pl; stan na dzień 02.06.2019.
15. Sytuacja demograficzna Polski i założenia polityki ludnościowej w Polsce. Raport 2004. Rządowa Rada Ludnościowa. Warszawa, 2005. bip.stat.gov.pl; stan na dzień 02.06.2019.
16. Raport z badania Zachowania zdrowotne kobiet w ciąży. Państwowa Inspekcja Sanitarna. Warszawa, 2017. gis.gov.pl; stan na dzień 02.06.2019.

12. SPIS TABEL

Tab. 1. Zależność ryzyka aneuploidii chromosomów autosomalnych u płodu od wieku ciężarnej.	7
Tab. 2. Kryteria włączania pacjentek do Programu Badań Prenatalnych NFZ w roku 2019.	14
Tab. 3. Kryteria włączenia pacjentki do Programu Badań Prenatalnych według Zespołu do spraw opracowania Programu badań prenatalnych w Polsce w roku 2003.	15
Tab. 4. Kryteria włączania pacjentek do Programu Badań Prenatalnych w roku 2006.	16
Tab. 5. Wskazania do włączenia do programu badań prenatalnych dla Warszawy i ówczesnego województwa stołecznego realizowanego w latach 1980-1984 wraz z liczebnościami pacjentek z określonymi wskazaniami.	35
Tab. 6. Wskazania do wykonania amniopunkcji przyjęte w latach 1996-2003.	37
Tab. 7. Miejsce zamieszkania pacjentek z województwa pomorskiego.	45
Tab. 8. Odsetek pacjentek z dużych, średnich i małych miast oraz wsi.	45
Tab. 9. Obciążenie pacjentek chorobami przewlekłymi.	47
Tab. 10. Leki stosowane na stałe, przyjmowane przez pacjentki w obecnej ciąży.	48
Tab. 11. Rodzaje wskazań do włączenia do Programu Prenatalnego według liczby wskazań i odsetka pacjentek z danych wskazaniem.	57
Tab. 12. Testy przesiewowe wykonane u pacjentek przed włączeniem do Programu.	59
Tab. 13. Wskazania do włączenia do Programu związane z podwyższonym ryzykiem choroby jednogenowej lub wieloczynnikowej płodu.	60
Tab. 14. Rodzaje translokacji zrównoważonych stwierdzonych u pacjentek i ich partnerów.	62
Tab. 15. Nieprawidłowe wyniki kariotypu płodu stwierdzone w badaniach zleconych w ramach Programu.	67
Tab. 16. Rodzaje aberracji mozaikowych stwierdzonych w badaniach kariotypów płodów.	68
Tab. 17. Rodzaje aberracji strukturalnych stwierdzonych w badaniach kariotypów płodów zleconych w ramach Programu.	69
Tab. 18. Wiek pacjentek Programu Prenatalnego.	72
Tab. 19. Mediana wieku partnerów pacjentek pochodzących z miast i wsi.	85

Tab. 20. Mediana wieku analizowanych pacjentek Programu na przestrzeni lat.	93
Tab. 21. Analiza udziału w Programie Prenatalnych kobiet pochodzących z poszczególnych powiatów	103
Tab. 22. Procentowy udział mieszkanek Trójmiasta wśród kobiet zamieszkujących województwo pomorskie w roku 2005 [6], 2010 [7] oraz wśród ciężarnych z woj. pomorskiego objętych Programem Badań Prenatalnych w latach 2005-2010.	103
Tab. 23. Porównanie wybranych parametrów społecznych pacjentek programu badań prenatalnych z lat osiemdziesiątych XX wieku [Zaremba 1986] oraz Programu z lat 2005-2010.	111
Tab. 24. Porównanie wskazań do testów diagnostycznych przeprowadzonych u ciężarnych objętych programem badań prenatalnych z lat osiemdziesiątych XX wieku [Zaremba 1986], lat 1996-2003 [Ciach 2006] oraz Programu z lat 2005-2010.	128

13. SPIS RYCIN

Ryc. 1. Profil wad wrodzonych stwierdzanych u pacjentek objętych badaniem.	47
Ryc. 2. Struktura wskazań do włączenia do programu badań prenatalnych (n=1200).	57
Ryc. 3. Schemat realizacji Programu Badań Prenatalnych w badanej kohorcie ciężarnych pozostających pod opieką Poradni Genetycznej w latach 2005-2010.	64
Ryc. 4. Liczba wybranych losowo pacjentek Programu w kolejnych latach jego realizacji.	92
Ryc. 5. Struktura wieku badanych pacjentek Programu na przestrzeni lat.	94
Ryc. 6. Udział pacjentek z poszczególnych powiatów w realizacji Programu Prenatalnego (C x 100, graficzna reprezentacja danych z Tab. 21, schemat województwa pomorskiego zaadaptowany z publikacji GUS).	102

14. ZAŁĄCZNIKI

14.1. Ankieta

KARTA BADANIA PRENATALNEGO

Poradnia Genetyczna

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 ACK AMG

Prosimy o wypełnienie pustych pól i/lub zakreślenie prawdziwych informacji w punktach od 1-20.

1. Nazwisko i imię pacjentki PESEL
2. Wiek 3. Zawód wykonywany
4. Adres: Miejscowość kod –
ul. Nr Telefon:
5. Czy choruje Pani na choroby przewlekłe?
- 1) Nie 2) Tak (jakie?)
Leki przewlekłe stosowane (jakie?)
3) Wady wrodzone
6. Nazwisko i imię partnera:
7. Wiek partnera: 8. Zawód:
9. Stan zdrowia partnera:
- 1) nie chorował 2) wady wrodzone
inne choroby przewlekłe
10. Narażenie partnera na czynniki szkodliwe dla zdrowia:
- 1) brak narażenia
2) promieniowanie rtg
3) związki chemiczne
4) palenie papierosów (ile dziennie)
5) nadużywanie alkoholu (jak często, ile)
6) inne
11. Czy pacjentka i jej partner są spokrewnieni:
- 1) nie 2) tak – stopień pokrewieństwa:
.....
12. Grupy krwi: pacjentki Rh Konflikt Rh Tak Nie
Męża Rh
13. Czy były wykonane badania kariotypu?
- Pacjentka: 1) Prawidłowy 2) Nieprawidłowy (zapis)
Partner: 1) Prawidłowy 2) Nieprawidłowy (zapis)

14. Poprzednie badania prenatalne:

1) nie 2) tak: z powodu

.....
 która ciąża ośrodek, data badania

15. Czy w trakcie obecnej ciąży wystąpiły jakieś choroby lub dolegliwości? Jakież?

1) nie choruje 2) choroby zakaźne
 kiedy? – podaj tydzień ciąży
 3) inne
 kiedy? – podaj tydzień ciąży

16. Czynniki szkodliwe działające podczas obecnej ciąży (podaj tydzień ciąży):

1) nie
 2) badania radiologiczne (TK, zdjęcia rtg)
 3) stosowane leki (ile?)
 4) palenie papierosów (ile dziennie)
 5) nadużywanie alkoholu (jak często, ile)
 6) narkotyki (jakie? jak często?)
 7) związki chemiczne (farby, lakiery, środki owadobójcze itp.)

17. Czy zażywa Pani obecnie kwas foliowy (Folik)?

1) Tak: W jakiej dawce?: 2) Od którego tygodnia ciąży?

2) Nie

18. Proszę podać nazwisko i imię lekarza ginekologa (ew. tel.) opiekującego się pacjentką w obecnej ciąży:

.....

Kolejne punkty wypełnia lekarz Poradni

19. Dane dotyczące ciąży:

Lp	ZAKOŃCZENIE 1) poród w term. 2) poród przedw. 3) poron. sam. 4) poron. szt.	TYDZ. CIĄŻY	PŁEĆ 1) M. 2) Ż.	Masa ur. (g)	STAN ZDROWIA 1) dobry 2) powikł. 3) zgon	DATA ZGONU	UWAGI
1							
2							
3							
4							
5							
6							

20. Wywiad rodzinny:

1) nieobciążony
 2) obciążony (rodowód)

21. Wskazania do badania prenatalnego:

- 1) wiek
- 2) poprzednie urodzenie dziecka z aberracją chromosomową
- 3) translokacja w rodzinie
- 4) poprzednie urodzenie dziecka z wadą OUN
- 5) poprzednie urodzenie dziecka z chorobą autosomalną recesywną

22. Ostatnia miesiączka (OM)

23. Tydzień ciąży wg OM w dniu zgłoszenia

24. Umówiony termin amniopunkcji

25. Przewidywany termin porodu

26. Decyzja pacjentki: 1) poddanie się badaniu; 2) odmowa; 3) chwilowy brak decyzji

27. Wydano skierowanie na badanie: USG płodu i/lub badanie inwazyjne

(amniopunkcja, kordocenteza, biopsja trofoblastu)

27.1 Ośrodek: 1) AMG 2. Inny

Otrzymałam 1 egzemplarz INFORMATORA

Data

Podpis

Podpis lekarza Poradni Genetycznej

Serdecznie dziękuję lekarzom Poradni Prenatalnej UCK:

prof. dr hab. Januszowi Limonowi,

dr med. Karolinie Ochman

lek. Katarzynie Gawlik-Kuklińskiej,

którzy w latach 2005-2010 zbierali dane ankietowe od kobiet ciężarnych objętych Programem.